

肠道菌群对肝硬化相关并发症的发病机制及治疗策略的影响研究

王莎, 杨婧*, 董程萱, 马红琳, 胡绍山

昆明医科大学第二附属医院消化内科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年3月16日; 录用日期: 2025年4月9日; 发布日期: 2025年4月17日

摘要

肝硬化是一种由各种病因引起的慢性、进行性、弥漫性终末期肝脏病变, 常伴随多种并发症的发生, 例如腹水、肝性脑病、食管胃底静脉曲张、自发性腹膜炎等。这些并发症不仅影响患者的生活质量, 还显著增加了死亡风险。近年来, 随着对消化系统疾病的深入认识, 越来越多的研究表明, 肠道菌群在肝硬化的发生发展及其相关并发症的发生中起着关键作用。然而, 目前关于肠道菌群如何影响肝硬化及其并发症的具体机制仍不完全清晰, 且临床治疗策略尚未得到有效落实。本综述旨在深入探讨肠道菌群在肝硬化相关并发症中的发病机制, 包括其通过免疫调节、代谢产物及肝肠轴等多种途径的影响。同时, 我们还将回顾当前的治疗策略, 为未来的研究和治疗方法提供参考和启示。

关键词

肝硬化, 肠道菌群, 并发症, 发病机制, 治疗策略

Study on the Influence of Intestinal Flora on the Pathogenesis and Treatment Strategy of Related Complications of Liver Cirrhosis

Sha Wang, Jing Yang*, Chengxuan Dong, Honglin Ma, Shaoshan Hu

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Mar. 16th, 2025; accepted: Apr. 9th, 2025; published: Apr. 17th, 2025

Abstract

Cirrhosis is a chronic, progressive and diffuse end-stage liver disease caused by various causes,

*通讯作者。

文章引用: 王莎, 杨婧, 董程萱, 马红琳, 胡绍山. 肠道菌群对肝硬化相关并发症的发病机制及治疗策略的影响研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2009-2015. DOI: 10.12677/acm.2025.1541148

often accompanied by a variety of complications, such as ascites, hepatic encephalopathy, esophageal and gastric varices, spontaneous peritonitis and so on. These complications not only affect the quality of life of patients, but also significantly increase the risk of death. In recent years, with the in-depth understanding of digestive system diseases, more and more studies show that intestinal flora plays a key role in the occurrence and development of liver cirrhosis and related complications. However, the specific mechanism of how intestinal flora affects cirrhosis and its complications is still not completely clear, and the clinical treatment strategy has not been effectively implemented. This review aims to explore the pathogenesis of intestinal flora in related complications of liver cirrhosis, including its influence through immunomodulation, metabolites and hepatointestinal axis. At the same time, we will also review the current treatment strategies to provide reference and enlightenment for future research and treatment methods.

Keywords

Cirrhosis, Intestinal Flora, Complication, Nosogenesis, Therapeutic Strategy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝硬化是肝脏纤维化的终末阶段，其发病机制复杂且与多种因素相关。近年来，越来越多的研究表明，肠道菌群的失调在肝硬化的发生和发展中发挥重要作用。肠道菌群的改变不仅影响免疫反应，还与代谢变化密切相关，这些因素与肝硬化相关并发症(如肝性脑病、食管胃底静脉曲张、自发性腹膜炎等)的发生有着密切联系。例如，肝硬化患者常常伴随肠道菌群的失调，不同的肠道微生物群变化与疾病的不同病因和表现相关联[1]。研究显示，肠道微生物产生的短链脂肪酸等代谢物在维持和预防肝脏疾病中起着重要作用，不仅可以改善肠道屏障功能，还能通过调节免疫反应来减轻肝脏炎症[2] [3]。随着对肠道菌群与肝脏健康之间关系的深入研究，通过使用益生菌、益生元、乳果糖、粪便微生物移植等方法来调节肠道菌群，可以改善肝硬化患者的临床症状[4]。例如，使用特定的益生菌可以改善肝性脑病患者的症状，并降低血氨水平[5]。使用双歧三联活菌可改善肠道屏障受损程度及降低血浆转氨酶及内毒素水平[6]，这表明肠道微生物的调节可能成为肝硬化新的治疗方向。肠道菌群对肝硬化的发病机制及其并发症的影响日益受到重视。通过深入理解肠道菌群与肝脏之间的相互作用，可以为肝硬化的治疗提供新的思路和方法。

2. 肠道菌群的组成、功能及其与肝硬化的关系

肠道菌群是指生活在人体肠道内的微生物群落，主要包括细菌、古菌、真菌和病毒等。根据研究，健康成人的肠道中大约有 1000 种不同的细菌，主要是厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭菌门和梭菌门，不同个体的微生物群也不同[7]。肠道菌群的组成因个体差异、饮食习惯、环境因素及年龄等而有所不同。正常肠道菌群对宿主有屏障保护、消化吸收、免疫清除、合成代谢、生长修复、抑制病原菌生长等作用，健康的肠道菌群是处于动态平衡中的，通常具有较高的多样性和稳定性，而失衡的肠道菌群则可能与多种疾病的发生相关[10]，如代谢综合征、肥胖、糖尿病、炎症性肠病、肝病等[11]。肠道微生态与肝硬化的发生发展密切相关，肝脏和肠道通过胆道、门静脉和体循环进行紧密的交流，此称之为肠-肝轴[12]，肝脏作为肠道血液最先接触的器官，深受肠道菌群及其代谢产物的影响，肠道菌群可通

过肠-肝轴调节免疫及代谢功能,肝脏分泌胆汁酸和抗体影响肠道微生态[13],此外肠道有一种在结构、生物和免疫基础上构成的屏障,由肠道上皮细胞、细胞间紧密连接、黏液层、肠道菌群以及肠道相关淋巴组织等共同构成,其作用是限制肠腔抗原进入内部环境,同时维持营养物质和电解质的吸收[14],他们会像“防火墙”一样阻止细菌进入血液循环。当肝硬化患者的肠道菌群多样性显著降低,有害菌如 γ -变形菌纲和韦荣氏球菌属的丰度增加,有益菌如乳杆菌属和双歧杆菌属则显著减少[9]时,这些有害菌会分解产生内毒素,高内毒素会破坏肠粘膜屏障,这些内毒素进入肝脏后,激活免疫细胞,随即产生TNF- α 、IL-18、IL-6等炎症因子,引起炎症反应,导致肝脏损伤[15][16],某些细菌如沙门菌感染时,这种屏障也可被破坏,大肠埃希菌C17,能调节肠道黏膜的通透性并促进肝脏中白细胞的募集,进而诱发局部炎症反应,进一步加重肝脏损伤[17]。此外,短链脂肪酸(如丁酸、丙酸)是肠道细菌发酵膳食纤维产生的代谢产物,它们不仅作为能量来源,还能通过调节免疫反应和抑制肝脏炎症来保护肝脏[9]。肝硬化患者的短链脂肪酸水平显著降低,这可能与肝脏炎症和纤维化的加重密切相关[9]。因此,肠道微生态的紊乱与肝硬化疾病的发生发展密切相关,深入理解肝-肠轴的功能和机制,有助于进一步了解肝脏疾病,进一步开发出针对肝硬化的新的治疗策略。

3. 肠道菌群影响下肝硬化相关并发症的发病机制

3.1. 肠道菌群影响下腹水形成的生理机制

腹水是肝硬化患者常见的并发症,其形成机制涉及肝脏、肾脏、心脏及肠道等多个系统的相互作用。肝硬化导致门静脉高压,促使体内液体向腹腔渗出[16]。肾上腺素-醛固酮系统(RAAS)的过度活跃导致尿钠排泄减少,进而加重水的潴留[18]。研究表明,肠道菌群的改变也可能通过影响肝脏的代谢和炎症反应,间接促进腹水的形成[19]。因此,针对腹水的治疗不仅需控制门静脉高压,还应考虑调整肾脏功能和肠道菌群,以达到更好的治疗效果[9]。

3.2. 肠道菌群影响下肝性脑病的发病机制

肝性脑病(HE)是指肝炎病毒、酒精、肥胖、自身免疫、药物等因素引起的以严重肝功能障碍和或门体分流所引起的神经系统功能障碍为主的疾病,是重症肝病及终末期肝病临床常见的严重并发症[20],HE的发病机制主流学说仍以氨中毒为核心,现代大量研究表明高氨血症协同肠-肝-脑轴炎症起到重要作用[21][22],长期高血氨诱导小脑中胶质细胞、星形胶质细胞活化,增加NF- κ B的核易位,诱导TNF- α 转录,使小脑浦肯野细胞中的TNF- α 、IL-18、IL-6表达增加,此类炎症因子加重了神经炎症,进一步加剧了HE的病理过程[23]。近年来表明肠道菌群失调也在肝性脑病发病过程中的重要作用,肠道菌群可通过神经递质(5-羟色胺等)、内分泌(脑肠肽)、免疫信号(炎症因子)、神经通路(交感神经)、代谢产物(4-乙基苯基硫酸盐等)途径对中枢神经系统的功能产生影响[24]。肝硬化患者肠道有益菌如双歧杆菌、拟杆菌的相对丰度减少,有害菌梭状芽孢杆菌属、Proteobacteria、Fusobacteria、韦荣球菌属、链球菌属等丰度升高[25],肠道菌群的失调进一步导致肠道通透性增加,肠道细菌分解产生的内毒素进入肠腔,进而引发内源性毒素血症,这些毒素被认为是引发肝性脑病的重要因素[26],还有其他肠道微生物产生的代谢物(如短链脂肪酸和神经递质)能够通过迷走神经和血脑屏障影响大脑功能,进而调节情绪和认知[27]。胆汁酸信号通路也被认为在HE的发病中起到重要作用,其通过激活法尼醇X受体(FXR)和G蛋白偶联胆汁酸受体(GPBAR1),影响神经细胞的信号传导,导致细胞内钙离子浓度升高,进而引发细胞死亡和神经炎症[28],并且高浓度的胆汁酸可以通过血脑屏障影响神经元的功能,导致认知障碍和其他神经精神症状[29],但是一定浓度的胆汁酸在神经炎症方面也具有一定的保护作用,如TUDCA和UDCA具有显著的神经保护作用,能够抑制神经炎症和细胞凋亡,在多种神经退行性疾病模型中,这些胆汁酸通过抑制内源性炎

症通路和氧化应激,减轻神经损伤[30][31],因此,肝性脑病的治疗策略应综合考虑降低氨水平、抑制炎症反应以及调节肠道菌群的平衡,以改善患者的神经功能和生活质量[32]。

3.3. 肠道菌群影响下食管胃底静脉曲张形成的生理机制

肝硬化最严重的并发症是门静脉高压症导致的食管胃底静脉曲张,当静脉曲张过度则会破裂从而引起急性消化道出血。肝硬化患者肠道菌群紊乱,有害菌增多,细菌及其代谢产物通过门静脉的血液循环进入肝脏,这些细菌裂解的毒素会导致细胞的肿胀及充血,进一步加剧门脉高压,引起食管胃底静脉曲张[33]。有关研究显示[34],在食管胃底静脉曲张状态下,颗粒链球菌属、卟啉单胞菌属、纤毛菌属更容易向肠道中转移,菌群移位又会进一步加重门脉高压,导致一种“鸡和蛋”的情况[35]。另外,肠道细菌的移位可能通过激活内皮一氧化氮(eNOS)和诱导性一氧化氮(iNOS)参与一氧化氮合酶(NOS)的上调,动脉 NO 的升高会引起动脉血管的舒张。另外内毒素血症和促炎细胞因子会激活免疫系统,引起全身炎症反应,损害肝硬化患者的肠系膜血管的收缩性,使血管收缩和舒张功能失调,进一步加重门静脉高压[36][37]。既往研究表明,胆汁酸可抑制细菌增殖,如通过诱导法尼素-X 受体(FXR)产生抗菌肽,血管生成素 1 和 RNase 家族成员 4。这些抗菌肽可以防止细菌过度生长并促进上皮细胞的完整性[38],肝硬化患者肝细胞损伤,胆汁酸分泌减少会进一步促进肠道细菌的过度生长及移位,加重门脉高压[39],门脉高压是食管胃底静脉曲张的一大病理生理机制。另外肠道菌群失调可导致胃肠蠕动减慢,食物在肠道内停留时间延长,容易引起便秘,患者排便时用力过度,会使腹压升高,进而增加食管胃底静脉曲张破裂的风险。所以肝硬化患者肠道菌群的紊乱会从上述多方面作用于肝脏,加重门脉高压、导致血管细胞充血肿胀,从而引起食管胃底静脉曲张破裂出血。

3.4. 肠道菌群影响下自发性腹膜炎形成的生理机制

自发性细菌性腹膜炎(SBP)作为肝硬化疾病发展中的严重并发症,具有高发病率、高病死率的特点[40],研究表明,自发性腹膜炎的发生发展与小肠细菌过度生长、肠黏膜通透性改变、细菌移位、机体免疫力下降等多种因素有关[41],肝硬化患者肠黏膜屏障受损,细菌移位导致的肠腔内过度生长的有害菌及其产物可穿过肠粘膜侵犯肠腔外组织,导致内毒素血症,易发生自发性腹膜炎[42],肝硬化腹水中补体 C3、C4 浓度明显下降、中性粒细胞吞噬及胞外网状陷阱功能(Nets)降低等导致腹水内源性抗菌活性不足而无法及时清除易位的细菌及炎症介质,从而进一步而导致腹腔甚至全身感染[43][44]。另外,肝硬化患者应用质子泵抑制剂(PPI)治疗,可能促使链球菌科等细菌种类增加以及细菌移位的发生,增加自发性腹膜炎发生的风险。

4. 治疗策略: 调节肠道菌群

综上所述,肠道菌群在肝硬化及其相关并发症的发病机制中发挥着重要作用,因此调节肠道菌群是治疗慢性肝病的一种治疗策略。通过应用益生菌、益生元、饮食干预和微生物组替代疗法,可以有效改善肝硬化患者的肝功能和生活质量。益生菌是活的微生物,可以通过改善肠道菌群的组成和功能来发挥作用,而益生元则是促进益生菌生长和活性的非消化性食品成分。研究表明,益生菌如双歧杆菌三联活菌的补充能够恢复肠道微生态的多样性,改善肝功能指标,如转氨酶水平和胆红素水平及修复肠粘膜屏障[45]。益生元的摄入也能够促进短链脂肪酸(SCFAs)的产生[9],富含纤维的饮食能够显著改善肠道菌群的组成,增加有益菌的丰度,从而改善肝功能和减轻肝硬化的症状[46]。饮食干预不仅可影响肠道微生物的代谢产物,还可调节宿主的免疫反应和代谢状态,从而进一步减缓肝硬化的进展[47]。这些治疗策略不仅有助于恢复肠道菌群的平衡,还可能通过改善肝脏的代谢和免疫功能来减缓肝硬化的进展。此外微生

物组替代疗法,特别是粪便微生物移植(FMT),在治疗肝硬化及其并发症方面显示出良好的前景。FMT 是通过将健康供体的肠道菌群移植到肝硬化患者体内,目的是恢复其肠道微生物的多样性和功能,促进肝脏的代谢和解毒功能,从而减缓肝硬化的进展[48],但目前仍需要大规模的临床试验,以验证其长期效果和安全性。

5. 未来研究方向:个体化治疗策略的开发

随着对肠道菌群与肝硬化之间关系的深入理解,肝硬化个体菌群失调及并发症的发生存在差异,个体化治疗已经成为新的治疗方式,其不仅考虑患者的肝脏健康状况,还需结合患者的个体差异、全身营养情况、基础代谢等。例如,针对肝硬化患者的肠道菌群失调,可以通过补充特定的益生菌或进行粪便微生物移植来恢复肠道微生物的平衡,从而改善肝功能和患者的生活质量。营养情况较差的患者予补充能量、氨基酸、微量元素、维生素等,特定的饮食模式可以一定程度的影响肠道菌群的组成和代谢功能,从而对肝脏健康产生积极影响。未来的研究应集中于如何将个体化治疗策略与现有的肝病治疗方法相结合,以实现更优的治疗效果。

6. 结论

综上所述,肠道菌群紊乱不仅在肝硬化发生发展中起着重要的作用,还直接影响着多种并发症的发生机制。调节肠道菌群成为改善肝硬化患者预后的一种有效策略,然而,肠道菌群的复杂性和个体差异使得研究存在差异。不同的研究可能由于样本量、菌群测序技术的差异、以及患者的个体背景等因素而得出不同的结论。因此,在探讨肠道菌群与肝硬化之间的关系时,必须综合考虑这些变量。另外尽管已有的研究为我们提供了肠道菌群作为治疗靶点的初步证据,但仍需进一步的临床研究来验证其长期有效性及安全性。未来应当着重于评估不同干预措施(如益生菌、益生元或饮食调整)对患者肠道菌群的影响及其与肝硬化并发症之间的关系,并且将个体化治疗策略与现有的肝病治疗相结合,以期改善肝病患者的预后。

基金项目

昆明医科大学第二附属医院院内临床项目(ynIIT2021012)。

参考文献

- [1] Woodhouse, C., Singanayagam, A. and Patel, V.C. (2020) Modulating the Gut-Liver Axis and the Pivotal Role of the Faecal Microbiome in Cirrhosis. *Clinical Medicine*, **20**, 493-500. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0676>
- [2] Park, Y.R., Lee, H.L., Hyun, J.Y., Choi, J., Moon, J.H., Kim, B.Y., et al. (2023) Systemic Multiomics Evaluation of the Therapeutic Effect of *Bacteroides* Species on Liver Cirrhosis in Male Mice. *Microbiology Spectrum*, **11**, e05349-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.05349-22>
- [3] Effenberger, M., Grandier, C., Grabherr, F. and Tilg, H. (2023) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Intestinal Microbiome: An Inseparable Link. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **11**, 1498-1507. <https://doi.org/10.14218/jcth.2023.00069>
- [4] Jiang, L., Xu, J., Cheng, S., Wang, Y. and Cai, W. (2023) The Gut Microbiome and Intestinal Failure-Associated Liver Disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **22**, 452-457. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.07.002>
- [5] Luo, M., Xin, R., Hu, F., Yao, L., Hu, S. and Bai, F. (2023) Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Minimal Hepatic Encephalopathy via the Gut-Liver-Brain Axis. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 144-156. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i1.144>
- [6] 陈钢, 廖江涛, 李清清. 双歧三联活菌对肝硬化患者肠道菌群、血浆内毒素及肝功能的影响[J]. 中国当代医药, 2012, 19(6): 26-27+29.
- [7] Philips, C.A. and Augustine, P. (2022) Gut Barrier and Microbiota in Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **12**, 625-638. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.027>

- [8] 肖菲, 康焰. 肠道细菌移位的研究现状[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2006, 13(2): 240-243.
- [9] Wu, Z., Zhou, H., Liu, D. and Deng, F. (2023) Alterations in the Gut Microbiota and the Efficacy of Adjuvant Probiotic Therapy in Liver Cirrhosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1218552. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1218552>
- [10] Yuan, M., Hu, X., Yao, L., *et al.* (2024) Causal Relationship Between Gut Microbiota and Liver Cirrhosis: 16S rRNA Sequencing and Mendelian Randomization Analyses. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **12**, 123-133.
- [11] Shu, W., Shanjian, C., Jinpiao, L. and Qishui, O. (2022) Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. *Annals of Hepatology*, **27**, Article 100676. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100676>
- [12] 张璐, 袁浩, 郭庆红. 肝硬化并发症肠道微生态的研究现状[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(11): 1448-1451.
- [13] Albillos, A., de Gottardi, A. and Rescigno, M. (2020) The Gut-Liver Axis in Liver Disease: Pathophysiological Basis for Therapy. *Journal of Hepatology*, **72**, 558-577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
- [14] Farré, R. and Vicario, M. (2016) Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. In: Greenwood-Van Meerveld, B., Ed., *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer International Publishing, 193-217. https://doi.org/10.1007/164_2016_107
- [15] Nishimura, N., Kaji, K., Kitagawa, K., Sawada, Y., Furukawa, M., Ozutsumi, T., *et al.* (2021) Intestinal Permeability Is a Mechanical Rheostat in the Pathogenesis of Liver Cirrhosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6921. <https://doi.org/10.3390/ijms22136921>
- [16] Seki, E. and Brenner, D.A. (2008) Toll-Like Receptors and Adaptor Molecules in Liver Disease. *Hepatology*, **48**, 322-335. <https://doi.org/10.1002/hep.22306>
- [17] Bertocchi, A., Carloni, S., Ravenda, P.S., Bertalot, G., Spadoni, I., Lo Cascio, A., *et al.* (2021) Gut Vascular Barrier Impairment Leads to Intestinal Bacteria Dissemination and Colorectal Cancer Metastasis to Liver. *Cancer Cell*, **39**, 708-724.E11. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.03.004>
- [18] Gao, Y., Liu, X., Gao, Y., Duan, M., Hou, B. and Chen, Y. (2024) Pharmacological Interventions for Cirrhotic Ascites: From Challenges to Emerging Therapeutic Horizons. *Gut and Liver*, **18**, 934-948. <https://doi.org/10.5009/gnl240038>
- [19] Sharma, S.P., Gupta, H., Kwon, G., Lee, S.Y., Song, S.H., Kim, J.S., *et al.* (2024) Gut Microbiome and Metabolome Signatures in Liver Cirrhosis-Related Complications. *Clinical and Molecular Hepatology*, **30**, 845-862. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0349>
- [20] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2018 年, 北京) [J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2018, 5(3): 97-113.
- [21] 高婵婵, 李京涛, 魏海梁, 等. 基于 TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路探讨 M1 型巨噬细胞极化在肝硬化-肝性脑病发病中的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(10): 1321-1323+1328.
- [22] 高婵婵, 张海博, 魏海梁, 等. 基于肠-肝-脑轴探讨益生菌灌肠对肝性脑病大鼠 TLR4/NF-κB/NLRP3 通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2599-2604.
- [23] Said, V.J. and Garcia-Trujillo, E. (2019) Beyond Lactulose. Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology Nursing*, **42**, 277-285. <https://doi.org/10.1097/sga.0000000000000376>
- [24] 陈悦. 肠道菌群调节胆汁酸代谢介导 TIPS 术后肝性脑病发生的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西北大学, 2022.
- [25] Xie, G., Wang, X., Liu, P., Wei, R., Chen, W., Rajani, C., *et al.* (2016) Distinctly Altered Gut Microbiota in the Progression of Liver Disease. *Oncotarget*, **7**, 19355-19366. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8466>
- [26] Kim, Y. and Song, J. (2021) Therapeutic Applications of Resveratrol in Hepatic Encephalopathy through Its Regulation of the Microbiota, Brain Edema, and Inflammation. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 3819. <https://doi.org/10.3390/jcm10173819>
- [27] Lu, H., Zhang, H., Wu, Z. and Li, L. (2024) Microbiota-Gut-Liver-Brain Axis and Hepatic Encephalopathy. *Microbiome Research Reports*, **3**, Article 17. <https://doi.org/10.20517/mrr.2023.44>
- [28] Schnelle, A.N.W., Richardson, L.T., Pettit, M.E., DeMorrow, S. and Solouki, T. (2021) Trihydroxycholesterol-Taurine in Brains of Rodents with Hepatic Encephalopathy. *Journal of Mass Spectrometry*, **56**, e4729. <https://doi.org/10.1002/jms.4729>
- [29] Esfahani, D.E. and Zarrindast, M.R. (2021) Cholestasis and Behavioral Disorders. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, **14**, 95-107.
- [30] Ackerman, H.D. and Gerhard, G.S. (2023) Bile Acids Induce Neurite Outgrowth in Nsc-34 Cells via TGR5 and a Distinct Transcriptional Profile. *Pharmaceuticals*, **16**, Article 174. <https://doi.org/10.3390/ph16020174>
- [31] Yeo, X.Y., Tan, L.Y., Chae, W.R., Lee, D., Lee, Y., Wuestefeld, T., *et al.* (2023) Liver's Influence on the Brain through

- the Action of Bile Acids. *Frontiers in Neuroscience*, **17**, Article 1123967. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1123967>
- [32] Wu, S., Li, L., Xi, H., Wu, X., He, Y., Sun, X., *et al.* (2024) Bibliometrics and Knowledge Mapping of the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis. *Heliyon*, **10**, e34330. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34330>
- [33] 周永健. 肠道微生态与肝硬化[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(2): 139-142.
- [34] 任海霞, 平付敏, 牛淑利, 等. 肝硬化食管胃底静脉曲张患者口腔和肠道菌群变化[J]. 河北医药, 2023, 45(9): 1335-1339.
- [35] Arab, J.P., Martin-Mateos, R.M. and Shah, V.H. (2018) Gut-Liver Axis, Cirrhosis and Portal Hypertension: The Chicken and the Egg. *Hepatology International*, **12**, 24-33. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9798-x>
- [36] Tazi, K.A., Moreau, R., Hervé, P., Dauvergne, A., Cazals-Hatem, D., Bert, F., *et al.* (2005) Norfloxacin Reduces Aortic NO Synthases and Proinflammatory Cytokine Up-Regulation in Cirrhotic Rats: Role of Akt Signaling. *Gastroenterology*, **129**, 303-314. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.016>
- [37] Wiest, R., Das, S., Cadelina, G., Garcia-Tsao, G., Milstien, S. and Groszmann, R.J. (1999) Bacterial Translocation in Cirrhotic Rats Stimulates Enos-Derived NO Production and Impairs Mesenteric Vascular Contractility. *Journal of Clinical Investigation*, **104**, 1223-1233. <https://doi.org/10.1172/jci7458>
- [38] Parséus, A., Sommer, N., Sommer, F., Caesar, R., Molinaro, A., Ståhlman, M., *et al.* (2016) Microbiota-Induced Obesity Requires Farnesoid X Receptor. *Gut*, **66**, 429-437. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310283>
- [39] Cariou, B. and Staels, B. (2006) The Expanding Role of the Bile Acid Receptor FXR in the Small Intestine. *Journal of Hepatology*, **44**, 1213-1215. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.03.006>
- [40] 马维娟, 许建明, 胡静, 等. 肝硬化患者肠道粘膜通透性及其与 Child-Pugh 分级相关性的研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(4): 411-414.
- [41] 王磊熙, 刘晨. 乳果糖联合微生态制剂对肝硬化合并自发性腹膜炎患者肠道菌群、肠黏膜屏障功能和肝功能的影响分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1): 145-148.
- [42] Kim, B.I., Kim, H.J., Park, J.H., Park, D.I., Cho, Y.K., Sohn, C.I., *et al.* (2010) Increased Intestinal Permeability as a Predictor of Bacterial Infections in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis and Hemorrhage. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **26**, 550-557. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06490.x>
- [43] Agraz-Cibrián, J.M., Delgado-Rizo, V., Segura-Ortega, J.E., Maldonado-Gómez, H.A., Zambrano-Zaragoza, J.F., Durán-Avelar, M.D.J., *et al.* (2018) Impaired Neutrophil Extracellular Traps and Inflammatory Responses in the Peritoneal Fluid of Patients with Liver Cirrhosis. *Scandinavian Journal of Immunology*, **88**, e12714. <https://doi.org/10.1111/sji.12714>
- [44] Nieto, J.C., Perea, L., Soriano, G., Zamora, C., Cantó, E., Medina, A., *et al.* (2018) Ascitic Fluid Regulates the Local Innate Immune Response of Patients with Cirrhosis. *Journal of Leukocyte Biology*, **104**, 833-841. <https://doi.org/10.1002/jlb.3a0218-072r>
- [45] Li, O., Xu, H., Kim, D., Yang, F. and Bao, Z. (2024) Roles of Human Gut Microbiota in Liver Cirrhosis Risk: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *The Journal of Nutrition*, **154**, 143-151. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.11.011>
- [46] Du, Q., Li, Q., Liu, C., Liao, G., Li, J., Yang, J., *et al.* (2024) Probiotics/Prebiotics/Synbiotics and Human Neuropsychiatric Outcomes: An Umbrella Review. *Beneficial Microbes*, **15**, 589-608.
- [47] Xiao, Q., Yang, Y., Chen, L., Xie, Y., Li, H., Fu, Z., *et al.* (2023) The Causality between Gut Microbiome and Liver Cirrhosis: A Bi-Directional Two-Sample Mendelian Randomization Analysis. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1256874. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1256874>
- [48] Shakhpazyan, N.K., Mikhaleva, L.M., Bedzhanyan, A.L., Gioeva, Z.V., Mikhalev, A.I., Midiber, K.Y., *et al.* (2024) Exploring the Role of the Gut Microbiota in Modulating Colorectal Cancer Immunity. *Cells*, **13**, Article 1437. <https://doi.org/10.3390/cells13171437>