

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.02.021

• 综述 •

## 肝硬化与肠源性内毒素血症关系的研究进展

### Research advance in relationship between hepatocirrhosis and intestinal endotoxemia

陶亮(TAO Liang) 综述, 龚环宇(GONG Huan-yu) 审校

(中南大学湘雅三医院, 湖南长沙 410013)

(The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

[关键词] 肝硬化; 肠源性内毒素血症; 内毒素; 发生机制; 进展

[中图分类号] R575.2 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2015)02-0139-06

肝硬化是一种或多种原因引起的, 以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病, 是我国常见疾病和主要死亡病因之一。引起肝硬化的病因很多, 我国以病毒性肝炎所致的肝硬化为主, 而国外以酒精性肝硬化多见。当机体发生肝硬化时, 由于肠道细菌过度生长、肠道黏膜通透性增高、内毒素灭活功能减退等原因导致肠道的细菌及其相关产物(如内毒素)突破肠道屏障, 从肠道转移到肠系膜淋巴结及其他肠外器官, 从而形成细菌移位及肠源性内毒素血症; 进入循环系统的内毒素又可以进一步加重肝细胞损害, 促进门静脉高压形成, 如此反复, 形成恶性循环。

#### 1 肝硬化导致肠源性内毒素血症的发生机制

1.1 肠道细菌过度生长 在正常的肠道内(尤其是大肠内)生长着约 10 万亿~100 万亿个细菌, 其种类至少包括 500~1 000 种, 主要以革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌和厌氧菌为主, 厌氧菌数量约为需氧菌的 100~1 000 倍, 这些肠道细菌是人体肠道微生态环境的重要组成部分。正常情况下, 正常菌群不但对人体不致病, 而且具有合成维生素, 抵抗外来致病菌和调节机体免疫力等重要功能。当患者机体肝脏病变进展至肝硬化时, 其肠道内细菌数目明显增多(尤其是小肠), 当小肠内细菌数目达到每毫升肠液约 10<sup>5</sup> 个

菌落单位时, 即形成所谓的小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)。Pande 等<sup>[1]</sup>发现, 肝硬化患者中, 约 49.00% 的患者合并 SIBO, 而正常对照组 SIBO 比率仅为 8.00%; SIBO 与肝硬化严重程度相关(Child-Pugh A: 20.00%, Child-Pugh B: 52.00%, Child-Pugh C: 73.00%)。同样, Jun D 等<sup>[2]</sup>发现, 约 60.40% 的肝硬化患者伴有 SIBO, 而正常对照组仅占 28.60%; 伴有腹腔积液的肝硬化组 SIBO 比率可高达 81.30%, 而不伴腹腔积液的患者比率为 51.40%。Lin 等<sup>[3]</sup>予以肝硬化小鼠口服环丙沙星, 行消化道选择性脱污染治疗降低肠道细菌数目后, 肝硬化小鼠血液内毒素含量降低, 进一步说明肠道细菌过度生长是肝硬化患者发生肠源性内毒素血症一个重要因素。机体发生肝硬化时, 由于肠道运动功能减退、胆汁分泌障碍、正常菌群减少和肠道免疫屏障功能障碍等多种原因, 导致肠道细菌过度生长。

1.1.1 肠道运动功能减退 肝硬化患者由于交感神经兴奋机体 NO 产生过多, 以及肠道自身发生淤血和水肿病理改变等, 可使肠道运动功能减退, 导致肠道细菌清除能力降低, 从而使细菌在肠道中过度生长。当发生肝硬化时, 患者小肠消化间期移行性复合运动(MMC)周期 II 期明显延长, III 期缩短甚至消失, 缺乏强烈收缩, 使食物通过小肠时间延长, 加重肠道细菌过度繁殖。伴有门静脉高压的肝硬化患者十二指肠近端出现逆向蠕动波、集群收缩、异常的

[收稿日期] 2014-07-18

[作者简介] 陶亮(1989-), 男(汉族), 湖南省长沙市人, 硕士研究生, 主要从事病毒性肝炎、肝硬化诊治及研究。

[通信作者] 龚环宇 E-mail: gonghy2005@126.com

移行性复合运动波,则更易发生 SIBO。

1.1.2 胆汁分泌障碍 由于分泌至肠道中的胆汁有一定的抑菌及调节 pH 功能,肝硬化患者(尤其是合并胆汁淤积时)肝脏分泌胆汁功能减退,致使肠道中胆汁减少,其抑菌及调节肠道 pH 功能随之减退,导致肠道细菌过度生长。研究<sup>[4]</sup>报道,予小鼠行胆道结扎术,造成肝内胆汁淤积,术后第 1 天小鼠胃肠道细菌数目即有所增加,术后第 10 天细菌数目增加更明显。Lorenzo-Zuniga 等<sup>[5]</sup>发现,伴腹腔积液的肝硬化小鼠回肠内细菌数是正常对照组的 6 倍,但予以结合胆汁酸促进胆汁分泌后,其细菌数可恢复至正常,从而减少细菌移位,降低血液中内毒素含量。

1.1.3 正常菌群数目减少 正常肠道菌群可通过受体抑制、营养竞争、产生抑菌物质和调节肠道局部免疫力等机制抑制外来致病菌的作用。当肝脏发生疾病时,机体不仅伴有肠道细菌过度生长,还合并肠道菌群失调<sup>[4]</sup>,导致肠道微生态平衡被打破,进一步加重肠道细菌过度生长。正常肠道菌群以厌氧菌为主,能抑制致病菌的定植及增殖。Lu 等<sup>[6]</sup>发现,乙型肝炎肝硬化患者肠道中双歧杆菌、乳酸菌数量较正常人明显下降,双歧杆菌/肠杆菌也较正常对照组明显下降。益生菌具有抑制肠道致病菌过度生长的功能,因此,可以用来作为肝硬化患者合并肠道细菌过度生长的一种辅助治疗手段。Zhang 等<sup>[7]</sup>发现,肝硬化小鼠模型中,小鼠肠道内肠杆菌增多时,予以补充双歧杆菌,可提高小鼠肠道内乳酸菌,降低肠杆菌含量,且可降低小鼠血浆内毒素水平。

1.1.4 肠道免疫屏障功能障碍 肠黏膜免疫屏障是由肠黏膜淋巴组织及其分泌的免疫球蛋白 SIgA 组成,SIgA 可选择性包裹细菌或内毒素,形成抗原抗体免疫复合物,防止细菌黏附于肠黏膜。肝硬化患者肠黏膜淋巴细胞产生的 SIgA 减少,从而导致肠源性内毒素血症的发生。

1.2 肠道黏膜通透性增加 正常的肠道上皮细胞间通过紧密连接蛋白相互连接,形成一道选择性屏障,可以选择性地允许一些营养物质及水通过,而对某些有害物质(如病原微生物、毒素等)却有天然屏障作用<sup>[8]</sup>。当发生肝硬化时,由于氧化损伤、内毒素血症、NO 及细胞因子生成过多等因素,肠壁发生水肿、淤血、糜烂等病理变化,通透性增高,导致其对有害物质的天然屏障功能受损。Scarpellini 等<sup>[9]</sup>发现,肝硬化患者中 45.00% 的患者肠道黏膜通透性增高,而正常对照组仅占 4.00%;肝硬化组,患者肠

道黏膜通透性增高比率与肝硬化 Child 分级有关(Child C: 75.00%, Child B: 39.00%, Child A: 22.00%)。Cariello 等<sup>[10]</sup>通过检测尿乳果糖/甘露醇(L/M)比值(一种检测肠道黏膜通透性的方法),发现肝硬化患者 L/M 比慢性肝炎及正常对照组均高,提示肝硬化患者肠道黏膜通透性增高;肠道黏膜通透性与门静脉高压有关,合并门静脉高压患者比未合并门静脉高压患者肠道黏膜通透性高,同时,随着门脉压力增高,其肠道黏膜通透性也随之增高。

机体发生肝硬化时,由于各种原因其肠壁组织及细胞超微结构发生病理变化,导致其通透性增高,屏障功能减退。肝硬化大鼠小肠肠黏膜绒毛可见破坏、减少、变短、倒伏、缺失,肠黏膜紧密间隙增宽,肠黏膜杯状细胞分泌减少等病理改变。另外,肠黏膜上皮细胞的稳定是屏障保护的基础,该稳定依赖于上皮细胞增殖与凋亡间的平衡。Assimakopoulos 等<sup>[11]</sup>发现,在肝硬化代偿期和失代偿期,肠道黏膜中处于有丝分裂的细胞计数均比正常对照组低,而有丝分裂细胞计数/凋亡细胞数在失代偿期肝硬化患者中明显降低,提示肝硬化患者肠道细胞的增殖及增值/凋亡比正常对照组低。肝硬化患者肠道黏膜细胞间的紧密连接蛋白也发生病理性改变,作为肠道上皮细胞间紧密连接蛋白的成员,occludin 蛋白仅参与肠道屏障形成,它是一种相对分子质量为 64 000 的蛋白质,并含有 4 个跨膜结构域,其氨基端和羧基端均位于细胞内,可直接或间接与胞质蛋白相互作用,进而与骨架蛋白连接,其不仅是构成紧密连接的主要结构蛋白,还是紧密连接的功能调节结构;而 claudins 蛋白则可分为两类:一类参与形成肠道屏障,降低肠道黏膜通透性(如 claudin-1、-3、-4、-5、-8、-9、-11、-14);另一类功能与之相反,即增加肠道黏膜通透性(如 claudin-2、-7、-12、-15)<sup>[12]</sup>。Assimakopoulos 等<sup>[12]</sup>发现,无论代偿期还是失代偿期肝硬化患者,其肠道上皮细胞 occludin、claudin-1 表达量均低于正常对照组,这种改变在失代偿期肝硬化患者中更明显;同时,肠道上皮细胞中 occludin、claudin-1 表达量与肝硬化分级、血浆内毒素呈负相关。Du 等<sup>[13]</sup>发现,失代偿期肝硬化患者肠道上皮细胞 claudin-2 表达量增高,说明失代偿期肝硬化患者可能通过提高肠道上皮细胞 claudin-2 蛋白的表达量,增加肠道黏膜通透性,引起肠源性内毒素血症。

1.3 内毒素灭活功能减退 正常情况下,肠道中仅极少量的内毒素可通过门静脉进入肝脏,而进入肝

脏的内毒素可立即被其中的网状内皮系统(主要是 Kupffer 细胞)吞噬。Kupffer 细胞吞噬内毒素后去除其糖侧链,暴露内毒素分子毒性所在的类脂 A 区,后者和溶酶体结合使内毒素迅速失活,然后被递送给肝细胞,分泌至胆汁,排出。Benten 等<sup>[14]</sup>检测门静脉和肝静脉内毒素含量,发现门静脉内毒素含量高于肝静脉,但当患者行 TIPS 术使门静脉血流直接汇入肝静脉时,肝静脉内的内毒素与门静脉内的内毒素含量无差异,说明肝脏有清除内毒素能力。

肝硬化患者肝脏单核-巨噬细胞系统功能直接遭到破坏,同时由于补体、免疫球蛋白浓度降低<sup>[15]</sup>,其介导的免疫调理作用减退,故机体对内毒素清除能力下降,导致部分内毒素逃避肝脏清除作用进入循环系统,形成肠源性内毒素血症。早期研究称肝硬化患者网状内皮系统对<sup>99m</sup>Tc 标记的胶体硫清除能力(一种检测网状内皮系统功能指标)下降<sup>[16]</sup>,另外 Capron-Laudereau 等<sup>[17]</sup>通过动物试验发现:与正常对照组小鼠比,肝硬化组小鼠肝脏网状内皮系统吞噬被 51Cr 标记的绵羊红细胞和胶体碳功能明显下降,说明肝硬化小鼠肝脏网状内皮系统存在吞噬功能受损。另外,由于肝硬化患者常合并门静脉高压,严重的门静脉高压导致平时处于关闭的胃肠道侧支循环开通,使从胃肠道汇集的血液不经过肝脏,而直接通过侧支循环汇入下腔静脉,导致肝脏无法正常清除其中的内毒素;肝硬化合并门静脉高压时,肝脏、肠系膜淋巴液增加,内毒素通过腹腔淋巴管-胸导管进入体循环,进一步加重肠源性内毒素血症。

## 2 内毒素对肝硬化影响

### 2.1 内毒素对肝脏的损害

肠道中内毒素经门静脉到达肝脏时,肝脏中的网状内皮系统(主要是 Kupffer 细胞)可通过其细胞表面上的 Toll 样受体 4(TLR-4)将其识别并吞噬,经溶酶体消化、清除。同时,由于肝脏免疫系统对内毒素有一定的天然耐受作用,即“肝脏耐受”,使肝脏免疫处于相对平衡状态,不至于内毒素过度激活免疫系统,加重肝脏炎症反应。

大量内毒素进入肝脏时,其可通过直接或间接促进炎症瀑布反应,加重肝脏损害。一方面,内毒素可直接参与肝细胞损伤。内毒素可直接诱导肝细胞凋亡,血内毒素水平与其诱导肝细胞凋亡的程度呈正相关。其引起的肝损害与时间紧密关联,早期主

要引起肝细胞凋亡,而晚期则表现为细胞凋亡和坏死。肝细胞接触一定量的脂多糖(LPS,即内毒素成分)或类脂 A(LPS 由 3 层结构组成,其内层为类脂 A)后,LPS 或类脂 A 会被转运至线粒体内膜,与特异性受体结合,使能量生成受阻,并产生氧自由基,从而导致线粒体和肝细胞损伤。发生肝硬化时,肝细胞线粒体的数量、形态和功能上均有不同程度变化。内毒素还可抑制肝细胞内  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、细胞色素氧化、肝脏微粒体混合功能氧化酶,从而导致胆红素结合和排泄障碍,使血液中总胆红素持续上升<sup>[18]</sup>。同时,内毒素可直接损伤肝窦内皮细胞,而肝窦内皮细胞是肝细胞与外界物质交换的枢纽,其损伤后,局部血管内皮破坏,诱导血小板黏附、聚集,导致肝窦内微血栓形成,加重肝脏微循环障碍。微循环障碍不仅加重肝细胞缺血缺氧,且可促进肝纤维化的形成<sup>[19]</sup>。

另一方面,由于网状内皮系统的耐受性减退,其免疫平衡状态被打破,内毒素可通过其细胞膜上 TLR-4 受体向细胞内发生一系列的信号转导,从而刺激细胞过度地产生炎症介质,进一步加重肝细胞损伤。巨噬细胞表面清道夫受体是重要的防御性受体,参与内毒素的清除和灭活作用,CD14 则是内毒素激活巨噬细胞的主要受体。内毒素血症动物模型巨噬细胞表面 CD14 表达明显增高,而清道夫受体表达却明显降低,造成 Kupffer 细胞的防御作用减弱,致炎作用增强。小剂量内毒素可增强单核巨噬细胞系统功能,活化 Kupffer 细胞;而当体内内毒素含量过高时则表现免疫抑制,Kupffer 细胞吞噬功能低下,分泌功能增强,引起一系列炎症介质的释放,损伤肝细胞,形成“第二次打击”<sup>[19]</sup>。LPS 致 Kupffer 细胞活化主要通过两个途径:一种是经典的 CD14 依赖途径。此途径 LPS 首先与 LPS 结合蛋白结合形成可溶性复合体,以增加 LPS 与 CD14 的亲和力,然后将 LPS 运送至 Kupffer 细胞膜上与相应受体 CD14 结合,再通过 Kupffer 细胞膜上的 CD14 分子转运给与 TLR-4 结合的 MD-2 分子,随即 MD-2 分子发生构象变化,使 TLR-4 与另一分子 TLR-4 连接形成同源二聚体。同源二聚体主要通过依赖 MyD88(由 MyD88 介导)和非依赖 MyD88(由 TRIF 介导)两条信号通路激活下游转录因子,这些转录因子进一步促进大量 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12 及 IL-18 等炎症介质基因的转录<sup>[20]</sup>,大量炎症介质释放,进一步加重肝脏损害。另一种通过可溶性 sCD14 完成,其不一定需要 LPS 结合蛋白,而借助

其他蛋白(如高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等),与 Kupffer 细胞的相应受体结合,通过一系列信号转导过程,激发炎症反应,加重肝脏损害<sup>[21]</sup>。Ewaschuk 等<sup>[22]</sup>发现当给正常小鼠注射 LPS/GalN 后,小鼠肝脏出现明显病理损伤。Zaedi 等<sup>[23]</sup>给正常小鼠注射 LPS 后,小鼠肝组织中出現肝细胞萎缩、坏死等病理改变,并伴有炎症细胞浸润。

肝星状细胞(HSC)膜上也存在 TLR-4 受体,内毒素通过 HSC 上 TLR-4 信号通路激活 HSC,活化的 HSC 细胞产生过多的细胞外基质,进一步加重肝纤维化,促进肝硬化形成。Seki 等<sup>[24]</sup>发现,当小鼠 HSC 上的 TLR-4 受体发生突变,而 Kupffer 细胞上 TLR-4 受体完整时,肝脏不发生明显纤维化;但当小鼠 HSC 上的 TLR-4 受体完整,而 Kupffer 细胞上 TLR-4 受体发生突变时,肝脏却发生纤维化改变,说明内毒素主要是通过 HSC 上的 TLR-4 信号通路促进肝纤维化发生。贾晋斌等<sup>[25]</sup>研究却发现,当 LPS 单独作用于 HSC 时,随着 LPS 浓度梯度的增加,HSC 的 I、III、IV 型前胶原 mRNA 表达无明显变化,与未经处理的 HSC 相比差异无统计学意义;而先以 LPS 处理 Kupffer 细胞,再将培养上清液作用于 HSC,则发现经低浓度(0.5~5.0)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  LPS 处理的 Kupffer 细胞培养上清液可诱导 HSC 的 I、III、IV 型前胶原 mRNA 表达增加。提示内毒素活化 HSC 的作用系由 Kupffer 细胞所介导,即内毒素先激活 Kupffer 细胞,Kupffer 细胞再产生某种或某些活性介质,进一步活化 HSC,诱导其表达前胶原基因。另外,Seki 等<sup>[24]</sup>发现予以小鼠口服肠道非吸收广谱抗生素降低血浆内毒素后,其肝纤维化程度较对照组明显改善,进一步说明肠源性内毒素血症促进肝纤维化形成。关于 LPS 引起肝纤维化的病理机制可能涉及多种。第一,机体内毒素通过 HSC 上的 TLR-4 信号通路使其产生多种细胞因子(如 CCL2、CCL3、CCL4 和 CCL5),同时表达黏附分子(如 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin),这些分子可招募、活化 Kupffer 细胞,导致各种细胞因子(如 TGF- $\beta_1$ )释放<sup>[26]</sup>,进一步激活 HSC。第二,内毒素通过 HSC 上 TLR-4 信号通路下调 Bambi 蛋白(一种抑制 TGF- $\beta$  受体的膜蛋白),引起 TGF- $\beta_1$  通路过度激活,促进 HSC 活化。第三,内毒素通过 TLR-4 信号通路抑制 HSC miR-29 表达,从而活化 HSC。第四,内毒素通过 TLR-4 信号通路直接促进 HSC 产生纤维连接蛋白。第五,内毒素通过激活 Kupffer 细胞所产生的活性介质,促进 HSC 活

化<sup>[25]</sup>。

2.2 内毒素对门静脉高压的影响 根据 Ohms 定律:血管压力 = 血流  $\times$  血管阻力,门静脉压力为门静脉系统血流量与门静脉血管阻力共同作用的结果<sup>[27]</sup>。而肝硬化门静脉高压的形成和持续,存在两种不同的学说:“后向血流”学说和“前向血流”学说。前者认为门静脉高压的形成是由于门静脉血管阻力增加所致,这种阻力主要来自肝窦与肝内血管;后者认为肝硬化门静脉高压的始动因子是门静脉阻力增加,而血流高动力学状态增加了门静脉血流量,导致门静脉高压的持续存在。肝硬化患者发生肠源性内毒素血症时,体内的内毒素可刺激机体产生过多 NO,舒张内脏血管,加重内脏血流高动力学状态;同时,肝内局部产生过多内皮素-1(ET-1),收缩肝内门静脉血管,增加门静脉血管阻力,两者共同参与和加重门静脉高压的形成。

Vallance 和 Moncada 曾指出肝硬化门静脉高压高动力循环与 NO 有关。NO 是一种很强的血管舒张剂,是由 L-精氨酸通过 NO 合成酶(NOS)生成,NO 可通过激活血管平滑肌内可溶性鸟苷酸环化酶产生 cGMP 舒张内脏血管,内脏血管大量舒张导致汇入门静脉血流明显增多,从而加重门静脉高压。NOS 共分为 3 种,诱导型 NOS(iNOS)、神经元型 NOS(nNOS)和内皮型 NOS(eNOS)。后两者在生理状态下即有表达,而 iNOS 广泛存在于巨噬细胞、血管平滑肌细胞、肝星状细胞、肝细胞和其他一些细胞中。正常情况下 iNOS 一般不表达,只有在某些物质,如内毒素和炎症细胞因子的诱导下才表达,且一旦合成则可较长时间合成和释放大量 NO<sup>[28]</sup>。内毒素可直接或通过产生细胞因子促进 NOS 合成,使体内产生过多的 NO,促进血流高动力学状态,加重门静脉高压。Huang 等<sup>[29]</sup>发现,在注射内毒素 0.5 h 时,小鼠体内的 eNOS 表达增多,但其后以 iNOS 表达增多为主。Jalan 等<sup>[30]</sup>发现,行 TIPSS 术后的肝硬化患者发生急性内毒素血症时,可通过提高机体 iNOS 活性,使体内产生过多的 NO。另外,通过 NOS 酶抑制剂抑制 NO 合成时,可以一定程度上逆转因 NO 产生过多引起的血流动力学紊乱。

另一方面,内毒素可促进激活 Kupffer 细胞、内皮细胞等产生 ET-1,从而引起肝内门静脉血管收缩,增加门静脉血管阻力,进一步加重门静脉高压。ET 是 1988 年日本学者发现的由 21 个氨基酸组成的新型缩血管活性肽,其可致肝血管收缩。目前发现其在

生物体内有 3 种异构体,即 ET-1、2、3。内毒素可以活化内皮细胞、Kupffer 和 HSC 细胞,使 ET-1 产生增多,ET-1 直接收缩门静脉导致门静脉高压;并可作用于贮脂细胞使之钙离子增多而引起贮脂细胞收缩,使肝窦直径变窄,增加门静脉阻力,加重门静脉高压。Zaedi 等<sup>[23]</sup>报道,予小鼠注射内毒素 10 h 后,小鼠肝内 ET-1 含量是对照组的 28 倍。ET 浓度与门静脉压呈正相关,主要是由于 ET 使肝内微血管收缩,增加门静脉阻力,门静脉血流减少,导致肝组织缺血缺氧,使肝内皮细胞或(和) Kupffer 细胞合成和释放 ET,这样形成恶性循环,加剧肝组织的损伤,并增高门静脉压力<sup>[22]</sup>。

### 3 总结

肝硬化患者极易并发肠源性内毒素血症,而当体内内毒素蓄积过多时又可以反过来损害肝脏,加重门静脉高压形成,两者互为因果,形成恶性循环。肝脏与肠道在生理上、病理上相互联系紧密,故近年来有学者提出“肝肠轴”的概念。在诊治肝硬化患者时,注意防治肠源性内毒素血症的发生,预防内毒素血症进一步加重的肝脏损害和门静脉高压,这可为治疗肝硬化提供另一新的思路。

### [参考文献]

- [1] Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(12): 1273 - 1281.
- [2] Jun D W, Kim K T, Lee O Y, et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(5): 1465 - 1471.
- [3] Lin H C, Yang Y Y, Tsai T H, et al. The relationship between endotoxemia and hepatic endocannabinoids in cirrhotic rats with portal hypertension [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(6): 1145 - 1153.
- [4] Fouts D E, Torralba M, Nelson K E, et al. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6): 1283 - 1292.
- [5] Lorenzo-Zuniga V, Bartoli R, Planas R, et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats [J]. *Hepatology*, 2003, 37(3): 551 - 557.
- [6] Lu H, Wu Z, Xu W, et al. Intestinal microbiota was assessed in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. Intestinal microbiota of HBV cirrhotic patients [J]. *Microb Ecol*, 2011, 61(3): 693 - 703.
- [7] Zhang W, Gu Y, Chen Y, et al. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(12): 1481 - 1486.
- [8] Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(4): 631 - 659.
- [9] Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(2): 323 - 327.
- [10] Cariello R, Federico A, Sapone A, et al. Intestinal permeability in patients with chronic liver diseases: Its relationship with the aetiology and the entity of liver damage [J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(3): 200 - 204.
- [11] Assimakopoulos S F, Tsamandas A C, Tsiaoussis G I, et al. Intestinal mucosal proliferation, apoptosis and oxidative stress in patients with liver cirrhosis [J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12(2): 301 - 307.
- [12] Assimakopoulos S F, Tsamandas A C, Tsiaoussis G I, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability [J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(4): 439 - 446.
- [13] Du Plessis J, Vanheel H, Janssen C E, et al. Activated intestinal macrophages in patients with cirrhosis release NO and IL-6 that may disrupt intestinal barrier function [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(6): 1125 - 1132.
- [14] Benten D, Schulze Z W J, Sydow K, et al. The transhepatic endotoxin gradient is present despite liver cirrhosis and is attenuated after transjugular portosystemic shunt (TIPS) [J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11: 107.
- [15] 梅勇. 肝炎肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎诊疗分析(附 76 例病例) [J]. *中国感染控制杂志*, 2012, 11(6): 435 - 437.
- [16] Lough J1, Rosenthal L, Arzumian A, et al. Kupffer cell depletion associated with capillarization of liver sinusoids in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 1987, 5(2): 190 - 198.
- [17] Capron-Laudereau M, Gugenheim J, Gigou M, et al. Decreased reticuloendothelial phagocytic capacity in cirrhotic and portacaval shunt rats [J]. *Eur Surg Res*, 1987, 19(6): 388 - 394.
- [18] 温璐璐, 邓新, 张晓雯. 内毒素与肝纤维化的研究进展 [J]. *中国医疗前沿*, 2010, 5(2): 15 - 16.
- [19] 宁蓓蓓, 喻艳林. 内毒素在重症肝炎肝损伤中的研究进展 [J]. *科技信息*, 2013, (22): 442 - 443.
- [20] Yang L, Seki E. Toll-like receptors in liver fibrosis: cellular crosstalk and mechanisms [J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 138.
- [21] 胡泽华, 王琳琳. 内毒素血症肝损伤机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2009, 15(7): 1047 - 1050.
- [22] Ewaschuk J, Endersby R, Thiel D, et al. Probiotic bacteria prevent hepatic damage and maintain colonic barrier function in a mouse model of sepsis [J]. *Hepatology*, 2007, 46(3): 841 -

850.

- [23] Zaedi S, Jesmin S, Yamaguchi N, et al. Altered expression of endothelin, vascular endothelial growth factor, and its receptor in hepatic tissue in endotoxemic rat [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2006, 231(6): 1182 - 1186.
- [24] Seki E, De Minicis S, Osterreicher C H, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis [J]. *Nat Med*, 2007, 13(11): 1324 - 1332.
- [25] 贾晋斌, 吴晗, 杨东仁, 等. 内毒素刺激 Kupffer 细胞对肝星状细胞前胶原基因表达的影响 [J]. *胃肠病学*, 2011, 16(8): 459 - 463.
- [26] Aoyama T, Paik Y, Seki E. Toll-like receptor signaling and liver fibrosis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2010, 2010: 192543.
- [27] Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, et al. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis

[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10): 2555 - 2563.

- [28] 代晋宇. 内毒素血症在门脉高压中的作用(门静脉高压症的外科治疗) [D]. 山西医科大学, 2011.
- [29] Huang H C, Wang S S, Chang C C, et al. Evolution of portal-systemic collateral vasopressin response in endotoxemic portal hypertensive rats [J]. *Shock*, 2009, 32(5): 503 - 508.
- [30] Jalan R, Olde Damink S W, Ter Steege J C, et al. Acute endotoxemia following transjugular intrahepatic stent-shunt insertion is associated with systemic and cerebral vasodilatation with increased whole body nitric oxide production in critically ill cirrhotic patients [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(2): 265 - 271.

(本文编辑: 左双燕)

(上接第 138 页)

- [5] Wang J, Yan Y, Xue X, et al. Comparison of pyogenic liver abscesses caused by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* and non-*Klebsiella pneumoniae* pathogens in Beijing: a retrospective analysis [J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(4): 1088 - 1097.
- [6] Kaplan G G, Gregson D B, Laupland K B. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(11): 1032 - 1038.
- [7] 赵宇珉, 赵金满, 万建华. 肺炎克雷伯杆菌肝脓肿与非肺炎克雷伯杆菌肝脓肿的临床比较 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(16): 1582 - 1586.
- [8] 朱文静, 周针纺, 王秀云, 等. 肝脓肿的诊断和治疗超声应用价值 [J/CD]. *中国超声医学杂志: 电子版*, 2010, 7(11): 1925 - 1929.
- [9] 曾建勋, 章飞. 双排螺旋 CT 对肝脓肿的诊断价值 [J]. *中国医*

药指南, 2013, 11(1): 81 - 82.

- [10] 张宝元, 邵阳通, 方立挺. 肝脓肿的 CT 特征探讨 [J]. *实用放射学杂志*, 2002, 18(9): 778 - 780.
- [11] Hope W W, Vrochides D V, Newcomb W L, et al. Optimal treatment of hepatic abscess [J]. *Am Surg*, 2008, 74(2): 178 - 182.
- [12] 徐维家, 李志, 杨婷婷, 等. 超敏 C 反应蛋白与降钙素原在细菌感染中的相关性分析及诊断价值 [J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(11): 1555 - 1561.
- [13] Nashel D J, Petrone D L, Ulmer C C, et al. C-reactive protein: a marker for disease activity in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome [J]. *J Rheumatol*, 1986, 13(2): 364 - 367.

(本文编辑: 任旭芝)