

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH241224

肠-脑轴神经免疫通信在肝性脑病发病机制中的作用

林 镛¹, 李炯汾¹, 李飞燕¹, 杜沅沁¹, 刘美燕¹, 王明刚², 龙富立², 王 娜², 毛德文²

1 广西中医药大学研究生院, 南宁 530200

2 广西中医药大学第一附属医院肝病科, 南宁 530023

通信作者: 毛德文, mdwboshi2005@163.com (ORCID: 0000-0001-9438-9325)

摘要: 肝性脑病(HE)是临床常见的严重肝病症候群,属内科危急重症之一。当前,在确诊显性HE的肝衰竭患者中,超过50%的存活时间不足1年。全面解析HE的复杂发病机制,形成具备循证医学证据的诊疗技术方案,对于缓解其造成临床上高医疗资源消耗、高医疗费用与高死亡率、高发病率叠加的严峻态势具有重要意义。最新研究发现,肠道与中枢神经系统可通过“肠-脑轴”进行双向、连续的交互反应和信号传递,并调节炎症信号、分子、细胞和器官功能状态,即神经免疫通信,与HE的主要病理特征高度一致。本文针对HE的神经免疫通信机制,总结了肠-脑轴炎症信号传导与神经递质调节的关系,以及其在HE神经免疫通信中的作用,为HE的临床诊疗和药物研发提供新思路。

关键词: 肝性脑病; 神经免疫调节; 胃肠道微生物组

基金项目: 国家自然科学基金(82260907, 82260899, 82274434); 国家青年岐黄学者项目(国中医药人教函[2022]256号); 广西青年岐黄学者项目(桂中医药科教发[2023]7号)

Role of neuroimmune communication via the gut-brain axis in the pathogenesis of hepatic encephalopathy

LIN Yong¹, LI Jiongfen¹, LI Feiyan¹, DU Yuanqin¹, LIU Meiyang¹, WANG Minggang², LONG Fuli², WANG Na², MAO Dewen².
(1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Corresponding author: MAO Dewen, mdwboshi2005@163.com (ORCID: 0000-0001-9438-9325)

Abstract: Hepatic encephalopathy (HE) is a common severe liver disease syndrome in clinical practice and is one of the critical and severe diseases in internal medicine, and more than half of liver failure patients diagnosed with overt HE have a survival time of less than 1 year. A comprehensive analysis of the complex pathogenesis of HE and the development of diagnosis and treatment regimens based on evidence-based medicine are of great importance for alleviating high medical resource consumption, high medical expenses, and high incidence and mortality rates in clinical practice. The latest studies have shown that the intestinal tract and the central nervous system can perform bidirectional continuous interaction and signal transmission and regulate the function of inflammation signals, molecules, cells, and organs, which is known as neuroimmune communication and is highly consistent with the main pathological features of HE. With a focus on the mechanism of neuroimmune communication in HE, this article reviews the association between inflammation signal transduction via the gut-brain axis and neurotransmitter regulation and its role in neuroimmune communication in HE, which provides new ideas for the clinical diagnosis and treatment of HE and the research and development of related drugs.

Key words: Hepatic Encephalopathy; Neuroimmunomodulation; Gastrointestinal Microbiome

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82260907, 82260899, 82274434); National Youth Qihuang Scholar Program (Guozhong Pharmaceutical Education Letter [2022] No. 256); Guangxi Youth Qihuang Scholar Project (Guizhong Medical Science and Education Development [2023] No. 7)

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种基于代谢紊乱并与肝功能不全和/或门体分流相关的神经精神系统异常综合征^[1]。我国指南^[2]对HE分类包括:急性肝功能衰竭型、门静脉-体循环分流型和肝硬化型。由于目前对HE发病机制的认识不足,其治疗指征、病理生理特征和治疗手段等方面尚存较多疑难问题有待阐明。

1 HE发病机制认知不足是临床治疗困境的主要原因

根据症状严重程度可将HE划分为4个等级:行为和意识的改变(I级);定向障碍和震颤(II级);意识模糊,语无条理,睡眠异常(III级);昏迷状态(IV级)。根据基础肝病情况可将HE分为3型:急性肝衰竭相关HE(A型);门-体分流相关HE,但无肝脏基础疾病(B型);肝硬化伴门静脉高压或门-体分流相关HE(C型)。其中,A型HE最为凶险,其发病急、进展迅速,以脑水肿和颅内高压为外在特征^[3-4]。同时,其临床治疗手段极为有限,主要包括药物治疗、肝移植、分子吸附再循环等。乳果糖、利福昔明和L-鸟氨酸/L-天冬氨酸是目前HE降氨治疗的首选药物,但这些药物并不能有效缓解肝衰竭并发HE,且存在腹部胀气、脱水、低钠血症等诸多副作用^[5]。在多数情况下,HE的唯一治疗选择是肝移植,但供源不足的突出矛盾短期内无法得到有效解决,这也导致肝衰竭并发HE被有效救治的可能性属于小概率事件。2022年,欧洲肝病学会更新了HE管理指南^[6],着重强调HE的分型、诊断、鉴别诊断及预后/复发管理,但对于HE的治疗方式/选择仍未见实质性更新,本质上归因于HE的分子机制尚未完全阐明。目前,关于HE发病机制的学说,主流理论仍为氨中毒,其他机制还包括神经炎症、氧化/亚硝化应激、锰毒性、自噬抑制和线粒体损伤等^[7]。其中,氨中毒是被提出最早、研究最深入的HE发病机制。血氨可透过血脑屏障作用于神经元和星形胶质细胞,星形胶质细胞作为血脑屏障的重要组成部分,最初可吸收大部分氨并将其解毒,但随着氨浓度升高,高浓度氨可导致氧化应激,进而破坏星形胶质细胞的结构和功能,诱导细胞肿胀,从而引发颅内压升高、炎症反应、线粒体通透性异常和pH值改变等^[8]。值得注意的是,在星形胶质细胞中,氨与谷氨酸反应形成谷氨酰胺,氨和谷氨酰胺均可诱导线粒体异常,然而,这种氨毒性诱导的线粒体异常在中枢神经元细胞中并不明显^[9]。由此可见,尽管关于HE发病机制的研究已取得一定进展,但这些学说仍存在自相矛盾之处,无法完全揭示HE神经精神异

常的发生和进展过程与神经系统紊乱之间的相互联系。更重要的是,针对上述发病机制学说所形成的治疗手段在临床应用中呈现出不能完全起效的困境。

2 探索肠-脑轴神经免疫通信机制有望打破HE的认知壁垒

近年来,HE氨中毒机制面临两大难以解释的困惑,一个是高血氨并不一定诱发HE,另一个是改善氨代谢的药物治疗对HE并不完全有效^[10],上述问题提示HE尚存在其他发病机制。2021年*Science*刊载的肠-脑轴神经免疫通信机制研究引起广泛关注,即肠道和中枢神经系统可通过肠-脑轴进行双向、连续的交互反应与信号传递,并调节炎症信号、分子、细胞和器官功能状态^[11]。该机制认为肠道与中枢神经系统存在复杂的细胞网络,可持续感应内外环境变化,包括免疫细胞和神经元细胞,以监测有害刺激和协调肠-脑及全身的炎症反应;而炎症信号在传入(肠-脑)和传出(脑-肠)方向上采用3条平行且相互连接的通信路线传递炎症信号,激发有利于恢复稳态或放大炎症的调解反应^[11](图1)。这一理论的提出为HE的3个关键因素——高氨血症、神经(全身)症和氧化应激提供了证据链^[12]。例如,在重症肝病中,氨转化为尿素的速度减慢,导致氨在血液中积聚并透过血脑屏障到达大脑,引发神经炎症,抑制大脑代谢,干扰大脑的抑制性和兴奋性神经递质的正常传递^[13];而肠道内的神经递质、炎症信号、细胞因子等可穿透肠道屏障入血^[14],再透过血脑屏障,干扰大脑星形胶质细胞,增加/减轻中枢神经系统炎症^[15]。同时,高氨血症迫使大脑产生氧化应激,损害大脑星形胶质细胞功能^[16]。

2.1 体液途径 由于肝功能损伤,血氨和肠源性炎症因子的全身释放可改变血脑屏障的完整性,导致大脑神经元功能受损。同时,炎症诱导的下丘脑-肾上腺-垂体轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)可通过大脑星形胶质细胞和神经元活动触发全身释放糖皮质激素,加重/减轻中枢神经系统炎症,并改变肠道功能^[13-14, 17]。例如,肝脏炎症应激或肠道炎症的外周反应在中枢神经系统中得到整合,并触发HPA轴,从肾上腺协调释放糖皮质激素,这种应激反应将通过调节肠道免疫细胞活性、肠道屏障功能和/或微生物组成等方式,或促进炎症应激稳态的恢复,或导致胃肠功能紊乱^[17]。同时,应激反应也可引起肠道微生物失调。研究^[18]证实,HPA释放的应激效果可通过辅助性T淋巴细胞17依赖细胞释放IL-17A诱发肠道炎症,并导致后续炎症反应的激活。另有研

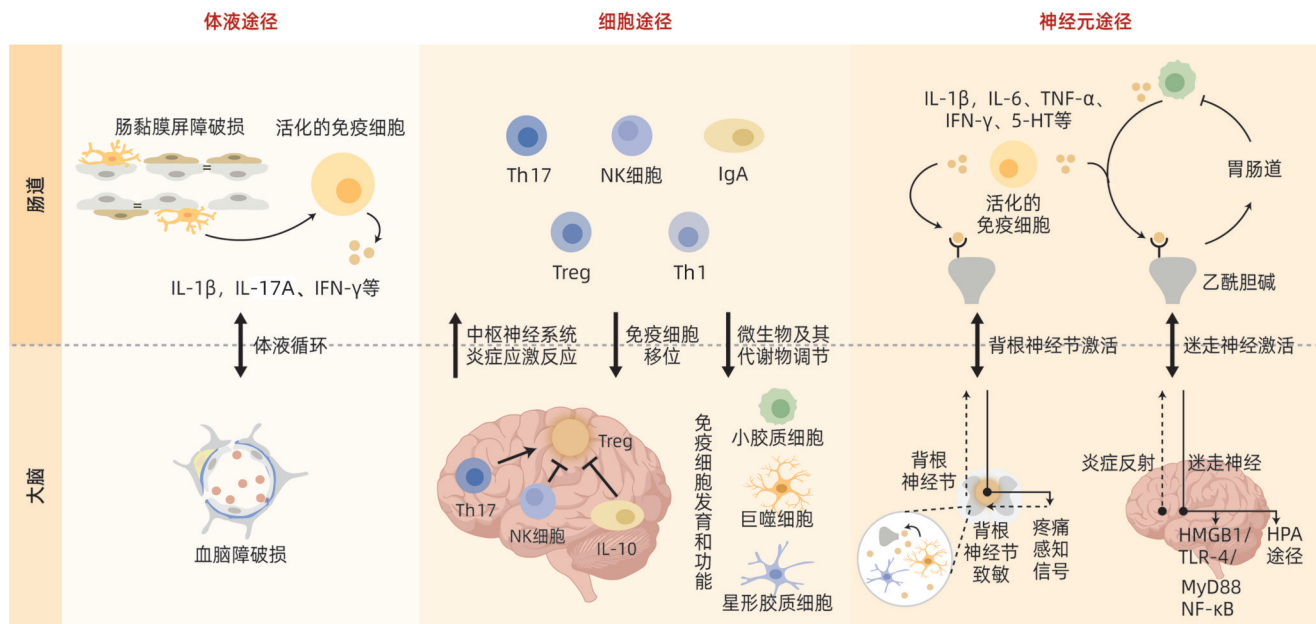


图1 肠-脑轴炎症信号传导过程

Figure 1 Inflammatory signals across the gut-brain axis

究^[19]推测,排出脑脊液的脑膜淋巴管可能是分子从中枢神经系统进入外周的另一条途径,以刺激或激活外周器官及胃肠道的免疫反应,但该假说尚缺乏证据支持。

2.2 细胞免疫途径 HE激活的肠道免疫细胞和炎症因子可转运至中枢神经系统(central nervous system, CNS),促进神经炎症反应。而当CNS损伤后产生应激反应,进而改变肠道微生物群并刺激炎症免疫细胞产生炎症因子,这些肠道微生物/代谢物随后又可迁移至CNS,调控脑驻留免疫细胞的应答和神经炎症程度^[20-21]。例如,在肝衰竭背景下, HMGB1(高迁移率族蛋白B1)与TLR-4(Toll样受体-4)的结合可刺激MyD88并激活NF-κB信号通路,诱导并促使NF-κB进入细胞核,导致促炎细胞因子的表达增加^[22];这些炎症因子可从受损的肝细胞释放至胃肠道及系统循环中,导致血脑屏障受损及通透性增强^[23]。而由于HE的氨水平暴发导致氧化应激的增强,其可直接作用于星形胶质细胞作出应答反应致使细胞因子急性释放,并刺激活化的小胶质细胞和血液中的单核细胞释放HMGB1,进而介导神经炎症的发生^[24]。此外,除了肠-脑轴上免疫因子的内分泌信号传导外^[25],肠道免疫细胞本身还可以直接调节神经免疫稳态和大脑对炎症的反应。例如,肠道抗原刺激B淋巴细胞分化为IgA, IgA通过分泌浆细胞控制肠腔微生物群落^[26]。而神经系统的自身免疫性疾病可导致肠道IgA浆细胞大量迁移至大脑和脊髓,从而以IL-10依赖性方式减轻神经炎症^[27]。

2.3 神经元途径 研究^[28]发现,在中枢神经系统与胃肠道系统之间存在相互连接的迷走神经的神经元,当胃肠道感知到环境/炎症刺激后,可由神经元传递炎症信号,促使中枢神经系统反应以恢复体内平衡。具体机制可能是由炎症介导的迷走神经/背根神经节的神经元传入大脑纤维,投射至脑干的孤束核,然后将信号传递至大脑,刺激触发HPA轴并激活与疾病行为有关的神经回路^[29]。例如,炎症信号传入迷走神经和背根神经节神经元,激活中枢神经回路引起大脑皮层免疫应激,传出的神经元向免疫细胞发出信号后,可抑制促炎巨噬细胞释放炎症细胞因子IL-1β、IL-6、IL-18和TNF-α等,并诱导保护性肠道微环境物质的增殖(如神经递质、菌群)等方式抑制肠道炎症^[30]。因此,破译肠、脑之间炎症信号的互通机制对于理解神经免疫通信至关重要,有助于突破HE认知的桎梏。

3 神经递质信号是肠-脑轴神经免疫通信的信使

神经递质是一种在神经元与其他人体细胞间携带、扩大和调节信号中充当化学信使的内源性代谢物,其代谢的失调或紊乱与多种神经疾病密切相关^[20]。研究^[31]证实,肠道微生物作为肠-脑轴的重要组成部分,可通过分泌/合成神经递质的方式影响大脑,并可通过调节免疫细胞的活性,影响肠-脑轴炎症反应程度。同时,炎症反应产生的细胞因子等又可通过影响肠道菌群和肠道黏膜屏障的方式调节神经递质的代谢与释放,进而影响神

经递质的传导和神经元功能,导致HE患者认知和行为功能异常^[20-21]。HE中神经递质双向调控肠-脑轴神经免疫通信的特点值得重点关注(图2)。大脑中血氨浓度升高时,氨类物质可导致神经炎症,分泌TNF- α 、IL-1 β 等炎症介质影响神经递质的释放和代谢,从而影响神经元的兴奋性和抑制性,导致认知功能障碍、昏迷等症状^[13]。谷氨酸是一种兴奋性神经递质,其通过N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)调节神经系统发育,并与氨的积累和脑水肿有关^[32]。原因是高氨水平可导致谷氨酸的摄取、转运和释放异常,迫使大脑产生氧化应激,进而放大炎症反应^[33]。研究^[34]发现,高氨血症引起死亡的原因可能与谷氨酸介导的NMDAR(NMDA受体)激活,进而引起神经兴奋性毒性机制有关。NMDAR药理过程具备谷氨酸结合位点,采用NMDAR拮抗剂被证实可有效降低谷氨酸水平,使高氨血症或急性肝衰竭引起的大鼠死亡率降低^[35]。 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是神经系统中重要的抑制性神经递质。据报道^[36],当发生HE时,血清和大脑中的GABA水平升高,进而对神经突触前和突触后发挥抑制作用,导致运动和意识障碍。同时,氨水平升高可增强肠胶质细胞释放GABA,随后GABA改变肠道神经传递,导致肠道蠕动障碍和肠道炎症水平增加^[37]。

此外,脑神经递质如多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素等可通过神经纤维和神经末梢在肠道内释放,调节肠道的蠕动、分泌和免疫反应,进而影响肠道免疫和炎症反应^[38]。而肠道神经递质色氨酸代谢物是肠-脑轴炎

症反应的微生物依赖信号之一,色氨酸代谢物靶向芳烃受体,局部强化肠道屏障^[15],同时也通过诱导星形胶质细胞中的I型干扰素信号减轻中枢神经系统炎症^[14]。虽然大多数神经递质尚未在中枢神经系统背景下进行研究,但色氨酸穿过肠道/血脑屏障,并抵达中枢神经系统用于合成大脑神经递质,这一情况足以反映神经递质在肠-脑轴间的信使作用^[20]。此外,新兴的跨血脑屏障药物递送技术也已将神经递质作为“靶受体”单位^[39],即某些神经递质具有进入大脑所需的“通行证”,将目标分子附着到神经递质上,使其具备穿透血脑屏障的能力。综上所述,靶向神经递质有望成为深入了解肠-脑轴神经免疫通信的途径,干预/调控神经递质的释放和合成也可为HE肠脑免疫炎症的治疗提供可能。

4 小结与展望

HE是临床上重症肝病常见且严重的致死性并发症,其病情进展迅速、预后差、病死率极高。由于其原发病的特点,免疫炎症信号及其后续的级联反应决定HE的预后。肠-脑轴神经免疫通信是继高氨血症之后所提出的重要机制学说,有利于从炎症信号的传入(肠-脑)和传出(脑-肠)方向破译HE肠-脑轴间免疫炎症的发生和扩散机制;但肠道和中枢神经系统存在复杂的细胞网络,如何明晰其感应内外环境变化的具体机制,确定肠-脑轴炎症信号在传入和传出方向上的起始、应答及沟通路径对于深入挖掘HE发生发展机制至关重要。神经递质是神经元与其他人体细胞间进行沟通和传递的内源

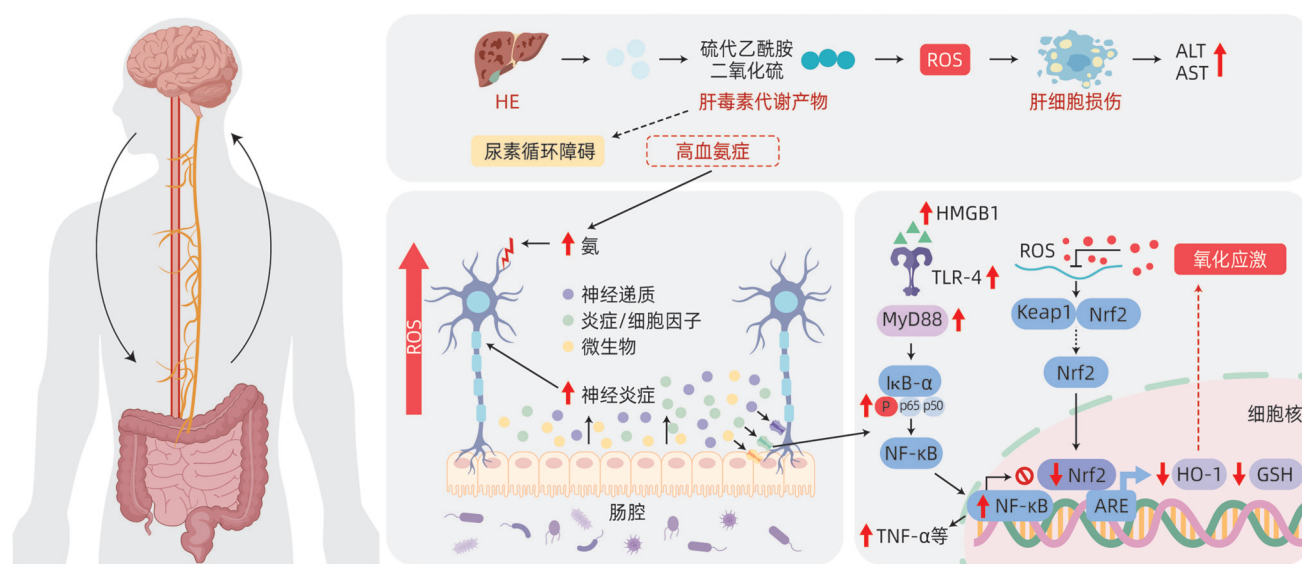


图2 神经递质在肠-脑轴神经免疫通信中的信使作用

Figure 2 Neurotransmitters can serve as messengers for cross gut-brain axis neuroimmune communication

性代谢物,新兴研究已将神经递质作为“靶受体”实现跨血脑屏障的药物递送,而其在调节炎症反应、炎症传导方面也已体现出巨大的潜能。未来,如果能够深入明晰在HE中符合“靶受体”的神经递质,并结合纳米/药物递送等新兴技术方式,将治疗药物/受体通过神经递质靶向透过血脑屏障进行针对性治疗,或针对该过程涉及的神

经递质代谢物开展新型药物及治疗靶点的研究,将从新的层面提高HE的临床诊疗水平。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 林镛、毛德文负责课题设计,拟定写作思路;李炯汾、李飞燕、杜沅沁和刘美燕参与资料分析;林镛负责撰写论文;林镛、王明刚、王娜负责修改论文;毛德文、龙富立指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] RUDLER M, WEISS N, BOUZBIB C, et al. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy[J]. Clin Liver Dis, 2021, 25(2): 393-417. DOI: 10.1016/j.cld.2021.01.008.
- [2] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
- [4] ELSAID MI, RUSTGI VK. Epidemiology of hepatic encephalopathy[J]. Clin Liver Dis, 2020, 24(2): 157-174. DOI: 10.1016/j.cld.2020.01.001.
- [5] LIN Y, YAN GJ, FENG F, et al. Association between cholesterol and liver regeneration and its significance and potential value in clinical treatment of liver failure[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(3): 708-713. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.044.
- [6] 林镛, 颜耿杰, 冯逢, 等. 胆固醇与肝再生关系及其在肝衰竭治疗中的意义和潜在价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(3): 708-713. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.044.
- [7] DU YQ, WANG M, HUANG GC, et al. Therapeutic effect of retention enema with compound rhubarb decoction on a rat model of minimal hepatic encephalopathy based on bile acid metabolomics[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(10): 2348-2357. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.012.
- [8] 杜沅沁, 王萌, 黄国初, 等. 基于胆汁酸代谢组学探讨复方大黄煎剂保留灌肠对轻微型肝性脑病大鼠模型的治疗作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2348-2357. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.012.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy[J]. J Hepatol, 2022, 77(3): 807-824. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001.
- [10] PUN CK, HUANG HC, CHANG CC, et al. Hepatic encephalopathy: From novel pathogenesis mechanism to emerging treatments[J]. J Chin Med Assoc, 2023, 87(3): 245-251. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000001041.
- [11] RONALDSON PT, DAVIS TP. Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: A therapeutic opportunity[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(1_suppl): S6-S24. DOI: 10.1177/0271678X20951995.
- [12] OCHOA-SANCHEZ R, TAMNANLOO F, ROSE CF. Hepatic encephalopathy: From metabolic to neurodegenerative[J]. Neurochem Res, 2021, 46(10): 2612-2625. DOI: 10.1007/s11064-021-03372-4.
- [13] COOPER AJ, PLUM F. Biochemistry and physiology of brain ammonia[J]. Physiol Rev, 1987, 67(2): 440-519. DOI: 10.1152/physrev.1987.67.2.440.
- [14] AGIRMAN G, YU KB, HSIAO EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. Science, 2021, 374(6571): 1087-1092. DOI: 10.1126/science.abi6087.
- [15] VIDAL-CEVALLOS P, CHÁVEZ-TAPIA NC, URIBE M. Current approaches to hepatic encephalopathy[J]. Ann Hepatol, 2022, 27(6): 100757. DOI: 10.1016/j.aohep.2022.100757.
- [16] ORZEL-GAJOWIK K, MILEWSKI K, ZIELIŃSKA M. miRNA-ome plasma analysis unveils changes in blood-brain barrier integrity associated with acute liver failure in rats[J]. Fluids Barriers CNS, 2023, 20(1): 92. DOI: 10.1186/s12987-023-00484-7.
- [17] SCOTT SA, FU JJ, CHANG PV. Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(32): 19376-19387. DOI: 10.1073/pnas.2000047117.
- [18] KHALIL HMA, ELIWA HA, EL-SHIEKH RA, et al. Ashwagandha (Withania somnifera) root extract attenuates hepatic and cognitive deficits in thioacetamide-induced rat model of hepatic encephalopathy via induction of Nrf2/HO-1 and mitigation of NF-κB/MAPK signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 277: 114141. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114141.
- [19] ALI SA, DATUSALIA AK. Protective effects of *Tinospora cordifolia* miers extract against hepatic and neurobehavioral deficits in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in rats via modulating hyperammonemia and glial cell activation[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 323: 117700. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117700.
- [20] CRYAN JF, O'RIORDAN KJ, COWAN CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877-2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- [21] XU CL, LEE SK, ZHANG DC, et al. The gut microbiome regulates psychological-stress-induced inflammation[J]. Immunity, 2020, 53(2): 417-428. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.025.
- [22] LOUVEAU A, HERZ J, ALME MN, et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(10): 1380-1391. DOI: 10.1038/s41593-018-0227-9.
- [23] JAMESON KG, OLSON CA, KAZMI SA, et al. Toward understanding microbiome-neuronal signaling[J]. Mol Cell, 2020, 78(4): 577-583. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.03.006.
- [24] JIA W, RAJANI C, KADDURAH-DAOUK R, et al. Expert insights: The potential role of the gut microbiome-bile acid-brain axis in the development and progression of Alzheimer's disease and hepatic encephalopathy[J]. Med Res Rev, 2020, 40(4): 1496-1507. DOI: 10.1002/med.21653.
- [25] LIU T, ZHANG LY, JOO D, et al. NF-κB signaling in inflammation[J]. Signal Transduct Target Ther, 2017, 2: 17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.
- [26] ESSAM RM, SAADAWY MA, GAMAL M, et al. Lactoferrin averts neurological and behavioral impairments of thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in rats via modulating HGMB1/TLR-4/MyD88/Nrf2 pathway[J]. Neuropharmacology, 2023, 236: 109575. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109575.
- [27] KIGERL KA, LAI WM, WALLACE LM, et al. High mobility group box-1 (HMGB1) is increased in injured mouse spinal cord and can elicit neurotoxic inflammation[J]. Brain Behav Immun, 2018, 72: 22-33. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.11.018.
- [28] YOU XH, WANG LX, FENG DC. Relationship of the intestinal flora and irritable bowel syndrome sub-typing with the functional changes

in the neuroendocrine axis[J]. J Clin Exp Med, 2022, 21(15): 1667-1670. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.15.027.

游先辉, 王利霞, 冯大超. 肠道菌群和肠易激综合征分型与神经内分泌轴功能变化的关系研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(15): 1667-1670. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.15.027.

[26] PENNY HA, DOMINGUES RG, KRAUSS MZ, et al. Rhythmicity of intestinal IgA responses confers oscillatory commensal microbiota mutualism[J]. Sci Immunol, 2022, 7(75): eabk2541. DOI: 10.1126/sciimmunol.abk2541.

[27] ROJAS OL, PRÖBSTEL AK, PORFILIO EA, et al. Recirculating intestinal IgA-producing cells regulate neuroinflammation via IL-10[J]. Cell, 2019, 176(3): 610-624. DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.035.

[28] BONAZ B, BAZIN T, PELLISSIER S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049.

[29] BLUTHÉ RM, MICHAUD B, KELLEY KW, et al. Vagotomy blocks behavioural effects of interleukin-1 injected via the intraperitoneal route but not via other systemic routes[J]. Neuroreport, 1996, 7(15-17): 2823-2827. DOI: 10.1097/00001756-199611040-00083.

[30] MCVEY NEUFELD KA, BIENENSTOCK J, BHARWANI A, et al. Oral selective serotonin reuptake inhibitors activate vagus nerve dependent gut-brain signalling[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14290. DOI: 10.1038/s41598-019-50807-8.

[31] MORAIS LH, SCHREIBER HL 4th, MAZMANIAN SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(4): 241-255. DOI: 10.1038/s41579-020-00460-0.

[32] MARTÍNEZ-LOZADA Z, ORTEGA A. Glutamatergic transmission: A matter of three[J]. Neural Plast, 2015, 2015: 787396. DOI: 10.1155/2015/787396.

[33] CABRERA-PASTOR A, LLANSOLA M, MONTOLIU C, et al. Peripheral inflammation induces neuroinflammation that alters neurotransmission and cognitive and motor function in hepatic encephalopathy: Underlying mechanisms and therapeutic implications[J]. Acta Physiol (Oxf), 2019, 226(2): e13270. DOI: 10.1111/apha.13270.

[34] KOSENKOV AM, GAIDIN SG, SERGEEV AI, et al. Fast changes of NMDA and AMPA receptor activity under acute hyperammonemia in vitro[J]. Neurosci Lett, 2018, 686: 80-86. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.08.054.

[35] CAULI O, GONZÁLEZ-USANO A, CABRERA-PASTOR A, et al. Blocking NMDA receptors delays death in rats with acute liver failure by dual protective mechanisms in kidney and brain[J]. NeuroMolecular Med, 2014, 16(2): 360-375. DOI: 10.1007/s12017-013-8283-5.

[36] KULLMANN DM, RUIZ A, RUSAKOV DM, et al. Presynaptic, extrasynaptic and axonal GABAA receptors in the CNS: Where and why? [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2005, 87(1): 33-46. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2004.06.003.

[37] FRIED DE, WATSON RE, ROBSON SC, et al. Ammonia modifies enteric neuromuscular transmission through glial γ -aminobutyric acid signaling[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2017, 313(6): G570-G580. DOI: 10.1152/ajpgi.00154.2017.

[38] MA FH, YANG L, SUN ZR, et al. Neurotransmitter-derived lipidoids (NT-lipidoids) for enhanced brain delivery through intravenous injection[J]. Sci Adv, 2020, 6(30): eabb4429. DOI: 10.1126/sciadv.abb4429.

[39] TERSTAPPEN GC, MEYER AH, BELL RD, et al. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(5): 362-383. DOI: 10.1038/s41573-021-00139-y.

收稿日期: 2024-03-23; 录用日期: 2024-04-24

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: LIN Y, LI JF, LI FY, et al. Role of neuroimmune communication via the gut-brain axis in the pathogenesis of hepatic encephalopathy[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(12): 2518-2523.

林镛, 李炯汾, 李飞燕, 等. 肠-脑轴神经免疫通信在肝性脑病发病机制中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(12): 2518-2523.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》2025年1~5期重点号选题及执行主编

为使作者了解本刊的编辑出版计划,及时惠赐稿件,《临床肝胆病杂志》编委会确定了2025年1~5期“重点号”选题及各期执行主编:

- 1期 慢性乙型肝炎的功能性治愈..... 庄辉
- 2期 中国病毒性肝炎防治现状与展望..... 王宇
- 3期 白蛋白在肝病中的临床应用与研究进展..... 贾继东
- 4期 胰腺癌诊治进展..... 赵玉沛
- 5期 风湿免疫病与肝脏..... 刘燕鹰, 贾继东

对于围绕重点号选题的文章,本刊将择优优先发表。欢迎广大作者踊跃投稿。

《临床肝胆病杂志》编辑部
2024年12月25日