

综述

SARS-CoV-2调控肠道菌群-肠-肝通讯对肝损伤的影响

商冰清, 吴 秋, 耿 越*

(山东师范大学生命科学学院, 山东省动物抗性生物学重点实验室,
山东师范大学食品营养和安全重点实验室, 济南 250358)

摘要: 部分新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者出现肝损伤症状, 然而肝脏标本免疫染色并未显示出阳性, 肝细胞内血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)的表达也相对较少, 因此严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)进入肝细胞可能不是造成肝损伤的直接原因。COVID-19患者的肠道屏障遭到破坏、肠道菌群生态失衡, 抗炎细菌及下调ACE2表达的拟杆菌类丰度下降而机会致病菌的丰度增加。机会性病原体丰度增加可能会加剧肺细胞因子风暴, 并导致COVID-19患者的继发性病原体感染, 进而引发肝脏炎症。部分患者初级胆汁酸积累, 次级胆汁酸代谢受阻, 提示肠道菌群调控胆汁酸代谢可能也是促进肝脏感染的因素。除菌体外, 肠道菌群的代谢物也是介导肝损伤的重要因素, 正常情况下, 短链脂肪酸、脱氨基酪氨酸等代谢物可以通过门静脉进入肝脏, 保护肝脏免受病毒感染, 而COVID-19患者的肠道菌群代谢紊乱则影响了肝脏的功能。本文探讨了微生物群-肠-肝通讯在SARS-CoV-2感染期间的作用, 以期通过靶向微生物群的方式缓解COVID-19患者肝损伤的症状。

关键词: 新冠肺炎; SARS-CoV-2; 肠道菌群; 肠肝轴; 消化道疾病; 肝损伤

Effect of microbiota-gut-liver communication during
SARS-CoV-2 infection on liver injury

SHANG Bingqing, WU Qiu, GENG Yue*

(Key Laboratory of Food Nutrition and Safety, Provincial Key Laboratory of Animal Resistant
Biology, School of Life Sciences, Shandong Normal University, Ji'nan 250358, China)

Abstract: Some patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) showed symptoms of liver injury, but the immunostaining of liver samples are not positive, and the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in liver cells was relatively low, so the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) into liver cells may not be the primary factor of liver injury. The research findings suggest that COVID-19 patients exhibit a disrupted intestinal barrier and an imbalanced gut microbiota, characterized by a decreased abundance of anti-inflammatory bacteria and bacteroides that down-regulate ACE2 expression, as well as an increased abundance of opportunistic pathogens. Increased abundance of opportunistic pathogens may exacerbate the pulmonary cytokine storm and lead to secondary pathogen infection in COVID-19 patients, which in turn triggers liver inflammation. Primary bile acid accumulation and secondary bile acid metabolism were inhibited in some patients, suggesting that intestinal flora regulation of bile acid metabolism may also be

收稿日期: 2023-08-06

第一作者: E-mail: 2226593452@qq.com

*通信作者: E-mail: gengy@sdnu.edu.cn

a contributing factor to liver infection. In addition to the microbiota, the metabolites of the gut microbiota are also important factors that mediate liver injury, normally, metabolites such as short-chain fatty acids, deaminotyrosine, and other metabolites can enter the liver through the portal vein to protect it from viral infection while the disrupted metabolism of the gut microbiota in COVID-19 patients affects the function of the liver. This review explored the role of microbiota-gut-liver communication during SARS-CoV-2 infection, with a view to alleviating symptoms of liver injury in COVID-19 patients in the future by targeting the microbiota.

Key Words: COVID-19; SARS-CoV-2; gut microbiota; gut-liver axis; gastrointestinal diseases; hepatic injury

2019年底爆发的流行性肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)导致的发热性呼吸道疾病, 也称为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)^[1]。SARS-CoV-2是一种包膜、单链RNA病毒, 属于 β 冠状病毒属^[2]。研究表明, SARS-CoV-2由核衣壳蛋白、膜蛋白、包膜蛋白和刺突蛋白四个部分组成, 大多数病毒粒子进入人体时被切割成S1亚基和S2亚基, 其中S1的特异性受体结构域可以识别宿主细胞表面的受体血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), 从而打开通往受体细胞的大门, 之后II型跨膜丝氨酸蛋白酶(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)则会参与S蛋白的切割过程, 诱导病毒与靶细胞更快地融合^[3]。

机体内ACE2和TMPRSS2的表达上调是SARS-CoV-2感染的直接证据。免疫荧光数据显示, SARS-CoV-2的细胞受体ACE2蛋白在胃、十二指肠和直肠上皮的腺细胞中大量表达^[4], 特别是在肠上皮细胞中高度表达, 而肠上皮细胞是许多人类肠道病毒的主要靶细胞。同时, 胃肠道内的TMPRSS2也高度表达, 协助病毒将内容物释放到宿主细胞胞质中^[5]。此外, 在COVID-19患者的粪便标本中检测到大量SARS-CoV-2 RNA^[6], 而在临床样本中发现了SARS-CoV-2在肠道中活跃复制的直接证据^[7]。以上研究为SARS-CoV-2感染肠道细胞提供了依据, 证明了肠道是SARS-CoV-2的靶器官之一。

肠道菌群是存在于肠道内的十万亿种(50个细菌门和100~1 000个细菌物种)不同的共生体, 它们与人体和谐共生, 并处于不断的动态变化中, 在代谢、结构保护和神经传导等多个方面均起到重

要作用^[8]。

肠道菌群介导肠道和肝脏之间的双向交流, 这种互作关系通常用肠-肝轴来表征。因此, 我们认为, 肠道菌群可以通过肠-肝轴介导COVID-19患者的肝损伤。本文旨在阐明微生物-肠-肝通讯在新冠病毒感染肝脏过程中的作用机制。

1 COVID-19患者微生物群发生变化

1.1 COVID-19患者的胃肠道症状

意大利的一项调查显示, 11.51%的COVID-19患者表现出胃肠道症状(共4 434名患者), 其中最常见的胃肠道表现为腹泻(7.78%), 其次为恶心/呕吐(3.57%)、食欲不振(2.39%)和腹痛(0.78%)^[9]。尽管胃肠道症状发生率并不是很高, 但足以说明病毒从肺部向体内其他脏器传播, 提示COVID-19患者有发展为全身性疾病的风险。另一项荟萃分析显示, 在有胃肠道症状的COVID-19患者中, 重症发生率超过40%。其中, 腹痛症状与COVID-19严重程度增加显著相关^[10]。

不仅如此, SARS-CoV-2感染对患者胃肠道的影 响是长期存在的。COVID-19诊断六个月后, 220名患者(29%)依然表现出与COVID-19相关的胃肠道症状。其中包括腹泻72例(9.6%)、便秘83例(11%)、腹痛70例(9.4%)、恶心/呕吐53例(7.1%)和胃灼热122例(16%)^[11]。

COVID-19患者的胃肠道症状将SARS-CoV-2与肠道菌群联系起来, 下文是其具体作用机制。

1.2 SARS-CoV-2对肠道屏障功能的影响

SARS-CoV-2的入侵导致肠道屏障受损, 许多参与紧密连接形成和细胞间黏附连接的蛋白质在COVID-19患者中急剧下调, 包括紧密连接蛋白

Zonula occludens-1、Zonula occludens-2、claudin-2、claudin-3、claudin-11、claudin-19、Afadin、cingulin、蛋白屑同系物3、cAMP依赖性蛋白激酶催化亚基 α 和Rho GTP酶激活蛋白^[12]。SARS-CoV-2还可以通过诱导感染细胞的损伤和死亡破坏呼吸道肠道上皮细胞的黏膜层。这些重要的物理屏障可防止机会致病菌入侵，在没有它们的情况下，机会致病菌可能会进入循环系统并引起全身炎症和感染^[13]。

肠道微生物群作为维持人体胃肠道稳态的生物屏障，其生态平衡也遭受到了严重破坏。

1.3 COVID-19患者的肠道菌群结构变化

COVID-19患者的呼吸道微生物群 α 多样性下降，益生菌的比例降低并增加了机会性病原体的丰度，使肠道菌群生态失衡^[2]。16s测序结果表明，COVID-19患者体内的一些机会致病菌，如哈氏梭菌*Clostridium hathewayi*、肠杆菌科Enterobacteriaceae、肠球菌Enterococcus、黏性放线菌Actinomyces viscosus和Bacteroides nordii的丰度较高，微生物易位的风险较高。与此同时，COVID-19患者表现出多种细菌物种的消耗，这些细菌是有益于宿主免疫的共生体，包括普拉梭菌Faecalibacterium prausnitzii、毛螺菌5_1_63FAA Lachnospiraceae bacterium 5_1_63FAA、直肠真杆菌Eubacterium rectale、Ruminococcus obeum和卵瘤胃球菌Dorea formicigenerans^[14]。

宏基因组测序结果显示，15名香港COVID-19患者的粪便微生物组发生了显著变化，在入院时和住院期间的所有时间点均表现出机会致病菌富集和有益共生体耗竭，即使在清除SARS-CoV-2和呼吸道症状消退后，共生体耗尽和肠道生态失调仍然存在^[15]。据报道，出院COVID-19患者的肠道微生物组组成与一般人群不同，其特征是厚壁菌门和放线菌门的比例较低，拟杆菌门和变形菌门的比例较高^[16]。研究表明，定期的体能训练和高水平的体能并不能抵抗这种改变，在COVID-19感染期间和之后，参赛运动员和久坐不动的受试者的微生物组没有显著差异^[17]。

肠道菌群中的一些细菌被证实和疾病的严重程度相关，尤其是对ACE2的表达有调控作用的菌种。其中，拟杆菌属(Bacteroides)已被证明下调了

鼠结肠中的ACE2表达，其基线丰度与COVID-19的严重程度呈负相关。在菌种水平上，多雷拟杆菌Bacteroides dorei、多形拟杆菌Bacteroides thetaiotaomicron、马赛拟杆菌Bacteroides massiliensis和卵形拟杆菌Bacteroides ovatus 4个菌种与SARS-CoV-2粪便病毒载量呈负相关^[14]。

值得注意的是，与正常组相比，新冠患者体内的抗炎细菌毛螺菌科Lachnospiraceae，真杆菌属Roseburia、Eubacterium和普氏栖粪杆菌Faecalibacterium prausnitzii的丰度较低，这可能会造成局部或全身炎症，甚至引发细胞因子风暴，不仅会通过肠-肺轴反向加重肺部症状，还可能通过肠-肝轴诱导肝脏的感染^[14]。

2 COVID-19患者体内的微生物群变化对肝脏功能的影响

Cai等^[18]发现，在417名COVID-19患者中，318名(76.3%)的肝脏检查结果异常，90名患者(21.5%)在住院期间出现肝损伤^[18]。慢性肝病也已经成为新型冠状病毒肺炎重症相关的独立指标^[19,20]。

COVID-19患者的丙氨酸氨基转移酶(Alanine transaminase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate transferase, AST)显著增加，在59例(52%)死亡和25例(16%)康复患者中观察到AST升高，在30例(27%)死亡和30例(19%)康复患者中发现ALT升高^[21]。有研究表明，COVID-19中ALT升高的患病率为32%~40%^[22]。在重症COVID-19患者中观察到显著的肝脏生物标志物变化，在重症监护病房的成人中更常见，证明肝酶升高与COVID-19的严重程度有关^[23]。有胃肠道不适(恶心、呕吐、腹泻等)症状的COVID-19患者，其AST和ALT水平更高，证明肝酶升高与疾病活动度之间存在关联^[24]，即胃肠道症状和肝损伤之间存在关联。对人体组织标本的免疫组化染色和ACE2定位结果显示，Kupffer细胞、肝细胞和肝窦内皮细胞均呈阴性^[25]，与ACE2在肝细胞内的表达情况相左^[26,27]。目前，对于SARS-CoV-2是否可以直接感染肝细胞还没有明确的论断。但是已经通过单细胞测序的方法证明人肝导管类器官存在ACE2及TMPRSS2的基因表达^[27]，且人肝导管类器官对SARS-CoV-2敏感并支持强大的病毒复制。据报

道, 住院患者的肝脏检查呈现异常, 主要表现为转氨酶升高; 低水平胆管细胞感染可能不会直接导致胆管细胞死亡, 但可以造成肝细胞感染; 也可能引起迟发性胆道损伤: 如重症COVID-19康复患者的胆管病综合征, 其特征是血清碱性磷酸酶显著升高, 影像学检查显示胆管损伤^[28]。上述证据支持“COVID-19患者的肝损伤可能是由直接胆管细胞损伤和病毒感染引起的胆汁酸积累造成的”这一推论。

COVID-19中肝损伤存在多种原因。作为通过导管和门静脉交联的邻居, 微生物群与肝脏的状态息息相关。重度COVID-19患者的病理表现还包括轻度至中度局灶性小叶炎症伴主要淋巴细胞浸润和少量中性粒细胞和门静脉轻度炎症伴淋巴细胞浸润^[29]。值得注意的是, 48名已故COVID-19患者队列的肝活检结果显示, 其门静脉纤维化并存在广泛的管腔血栓形成, 伴有显著的周细胞活化^[30]。微生物群变化是造成患者肝损伤的重要因素之一, 以下是其具体的作用机制。

2.1 微生物群失衡促进细胞因子风暴从而导致肝脏炎症

SARS-CoV-2通过结合细胞表面受体ACE2和TMPRSS2侵入表皮细胞, 劫持宿主细胞并进行自我复制^[31]。进入呼吸道上皮细胞后, SARS-CoV-2会引发免疫反应, 激活免疫细胞, 过度的免疫细胞活化会释放大量细胞内炎症因子, 包括白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumour necrotizing factor- α , TNF- α)、干扰素(interferon, IFN)和补体蛋白。随后, 巨噬细胞和中性粒细胞浸润到组织中, 免疫细胞对病原体和感染细胞进行风暴般的自杀式攻击, 对健康细胞和组织造成附带损害, 增加血管通透性并扰乱循环^[32]。这种现象多发生在重症患者身上, 一般表现为发热、肌痛、疲乏, 严重者会出现呼吸困难甚至急性呼吸窘迫综合征, 危及生命^[33]。

SARS-CoV-2的入侵会破坏肺部和肠道微生物群的生态平衡, 使原本处于被制约状态的机会性致病菌有了可乘之机, 机会性病原体丰度增加可能会加剧肺细胞因子风暴, 并导致COVID-19患者的继发性病原体感染^[15]。首先, SARS-CoV-2的大

量涌入降低了微生物群的 α -多样性, 降低了益生菌的比例并提高了机会致病菌的丰度, 加剧了菌群驻地的良性共生, 摧毁了原本坚固的生物屏障^[13]。另一方面, 病毒入侵导致上皮细胞死亡、细胞之间的紧密连接被破坏, 攻破了黏液层的物理防线^[12]。接着, 机会病原体趁机侵入, 和原本的病毒粒子共同诱发机体的病原相关分子模式, 死亡的上皮细胞和屏障碎片则会引发损伤相关分子模式, 两种机制又会进一步激活下游的信号通路, 包括IFN相关通路、核因子 κ B通路等, 并释放大量的炎症因子和免疫趋化因子^[34]。

细胞因子风暴是COVID-19期间肝损伤的主要因素之一。一些COVID-19感染患者中发生的细胞因子风暴综合征, 特征为C反应蛋白、IL-6、乳酸脱氢酶和铁蛋白浓度升高, 涉及肝脏受累, 造成进行性肝损伤甚至肝脏衰竭^[35]。

研究表明, 药物引起的肝损伤不太可能是肝酶升高的原因, 全身炎症(严重程度由IL-6、C反应蛋白和铁蛋白的水平表征)与肝损伤之间存在直接相关性, 尤其是IL-6的产生与AST升高的COVID-19患者血清中急性期蛋白之间存在直接相关性^[36]。研究表明, 免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞和肝细胞调控IL-6的产生, 从而协调肝脏的急性期反应^[37], 且临床试验表明, 该途径在肝损伤和肝毒性中至关重要^[36]。Da等^[38]发现, 重症COVID-19患者的过度炎症反应在伴有肝损伤的患者中更为明显, 而伴有肝损伤的人群中IL-6显著升高。此外, McConnell等^[39]证明, COVID-19中IL-6升高可能导致肝内皮病变, 而窦状内皮细胞功能障碍会导致肝损伤。

此外, 胆管细胞表达ACE2。SARS-CoV-2在与之结合后出现肝淋巴细胞浸润、小叶中心窦扩张和斑片状坏死等肝损伤表现。然而, 其具体机制尚不十分明确, 全身炎症或加速了相关肝损伤的进程^[40]。

2.2 肠道菌群介导的胆汁酸代谢在COVID-19中的作用

肠道和肝脏主要通过胆道、门静脉和体循环进行沟通, 称为“肝肠循环”。肠道中的宿主和微生物代谢物通过门静脉输送到肝脏, 从而调节肝脏的生理。肝脏则将胆盐、抗菌分子等释放到胆

道中来实现与肠道的沟通^[41]。另一方面,胆汁酸代谢搭建起了肝肠循环的桥梁。

胆汁酸(bile acids, BAs)是由中央周围肝细胞中的胆固醇合成的两亲性分子,在肝肠循环中,肝脏将胆固醇转化为胆汁酸,然后通过主动运输分泌到与肠道相通的胆管中,流经十二指肠到达小肠^[42]。初级胆汁酸(胆酸和鹅脱氧胆酸)在肝脏中合成,然后分别与甘氨酸或牛磺酸结合形成共轭BA:甘氨胆酸/牛磺胆酸和甘氨鹅脱氧胆酸/牛磺鹅脱氧胆酸,它们储存在胆囊中并排泄到肠道中,在餐后被肠道微生物群进一步代谢,在末端回肠中,大多数结合的BA被重吸收,其他BA通过结肠微生物群介导去结合化,未结合的BA通过7 α -去羟基化进一步转化为二级BA(脱氧胆酸和石胆酸),最后通过粪便排泄^[43]。

胆汁酸的合成和代谢在很大程度上受肠道微生物群的调节,它们可以通过调节肝酶胆固醇7 α -羟化酶1和细胞色素P450家族成员27A1影响胆汁酸,通过微生物酶参与胆汁酸的生物转化,如分泌胆盐水解酶使胆汁酸去缀合,将胆酸和鹅去氧胆酸转化为脱氧胆酸、石胆酸和熊去氧胆酸等次级胆汁酸^[44]。其中,拟杆菌、梭状芽孢杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌和瘤胃球菌是参与胆汁酸代谢的主要肠道细菌^[45]。值得注意的是,柯林斯菌属(*Collinsella*)的衍生物熊去氧胆酸盐可以抑制细胞因子风暴,从而减轻COVID-19的感染和恶化。而之前报道过,熊去氧胆酸盐可抑制SARS-CoV-2与血管紧张素转换酶2的结合,抑制促炎细胞因子,如TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4和IL-6,具有抗氧化和抗凋亡作用,并增加急性呼吸窘迫综合征的肺泡液清除率^[46]。

肝实质细胞几乎不表达ACE2,说明缺乏SRS-CoV-2直接感染肝细胞的受体,然而肠道中存在大量的病毒粒子,沟通肝脏和肠道的胆管细胞也可以表达ACE2,推断肠道是肝脏感染的促进因素^[47]。一方面,肠道中的SARS-CoV-2可能通过胆管转移到肝脏中,另一方面这可能是通过调节胆汁酸代谢实现的。

临床调查显示,COVID-19患者的血清胆汁酸和 γ -谷氨酰转移酶血药水平高于正常范围($\geq 10.1 \mu\text{mol/L}$),并且在这种水平下参与炎症过程

并进展到疾病的严重和关键临床阶段^[48]。脂质组学结果显示,继发胆酸脱氧胆酸和熊去氧胆酸/脱氧胆酸是COVID-19患者的阳性和阴性鉴别中相关性最高的参数^[49],说明COVID-19患者的胆汁酸代谢的确发生了异常。这可能与患者的肠道菌群的紊乱有关。一项粪便宏基因组功能分析和富含抗生素的细菌和代谢物的内切核糖核酸酶测定的综合分析表明,使用抗生素改变肠道菌群的组成可以抑制参与病毒mRNA产生和转录的非结构蛋白15的活性,这为开发针对COVID-19次级胆汁酸的治疗方法提供了新的视角^[50]。以上研究表明,肠道菌群介导的胆汁酸代谢在COVID-19患者的肝损伤中发挥了一定的作用,然而这种作用也具有双面性,其具体机制还需要进一步的探索。

2.3 微生物群代谢紊乱影响肝脏的功能

由细菌产生的产物诱导的过度激活的免疫细胞可能导致更严重的肝损伤、炎症和纤维化,从而加速肝损伤的发展。另一方面,来自肠道细菌的代谢物如短链脂肪酸、胆汁酸、色氨酸代谢物、类胡萝卜素和酚类化合物可以改善肝脏组织中的炎症反应、氧化损伤和脂肪生成^[51],在微生物群-肠-肝串扰中,微生物的代谢物和衍生物主要包括以下三种,它们也起到了重要作用。

2.3.1 短链脂肪酸

短链脂肪酸由各种细菌群产生,包括乙酸盐(50%~70%,由多种细菌合成)、丙酸盐(10%~20%,由拟杆菌和某些厚壁菌合成)和丁酸盐(10%~40%,由少数梭菌产生),影响肠道中的免疫反应以及和外周循环和身体远端部位相关的免疫反应^[52]。尤其是丁酸盐,可以通过上调精氨酸酶1并最终下调TNF、NOS1、IL-2和IL-6来促进巨噬细胞极化,进而促进抗炎活性^[53];还可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶或增加幼稚T细胞中*Foxp3*(forkhead box P3)启动子的转录来促进幼稚T细胞分化为Treg细胞(辅助性T细胞)^[54]。研究表明,SARS-CoV-2感染肠道影响了短链脂肪酸的合成,即使在疾病消退后,COVID-19患者的肠道微生物组也表现出SCFA合成能力受损^[55]。

2.3.2 脱氨基酪氨酸和多糖A

脱氨基酪氨酸是肠道细菌产环状梭菌*Clostridium orbiscindens*产生的代谢物,可通过启动I型干扰素

信号传导的扩增环来保护宿主免受病毒感染^[56]。SARS-CoV-2和流感病毒在许多方面是相似的。因此, 肠道微生物群衍生的代谢物和成分可能有助于抑制早期SARS-CoV-2感染^[57]。除此之外, 肠道共生脆弱拟杆菌的多糖A的囊状成分可以通过自噬相关16样蛋白1和核苷酸结合寡聚结构域含蛋白2依赖性自噬转运到肠道固有层。多糖A信号促进 *Foxp3*+Treg细胞增殖和IL-10产生, 并诱导抗炎状态^[58]。

2.3.3 维生素A或视黄酸

婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)可以上调DC中编码视网膜脱氢酶1的 *Aldh1a2* (aldehyde dehydrogenase 1 family member A2), 从而催化视网膜醛合成维生素A或视黄酸。一般来说, 表达

*Aldh1a2*的DC产生高水平的RA, 它能够与转化生长因子 β 合作, 共同促进幼稚T细胞分化为 *Foxp3*+Treg细胞并抑制由SARS-CoV-2感染引起的炎症^[59]。

3 总结与展望

COVID-19患者肝损伤的相关机制还未十分明确, 直接或间接机制仍需要进一步探索和研究。本文探讨了微生物-肠-肝通讯在SARS-CoV-2感染中的作用: 首先肺部和肠道微生物群生态失衡引发肝脏炎症, 其次肠道菌群介导的胆汁酸代谢紊乱进一步引起肝损伤(图1)。其中, 微生物的代谢物和衍生物水平的变化也会对COVID-19患者肝脏的状态产生消极的影响。

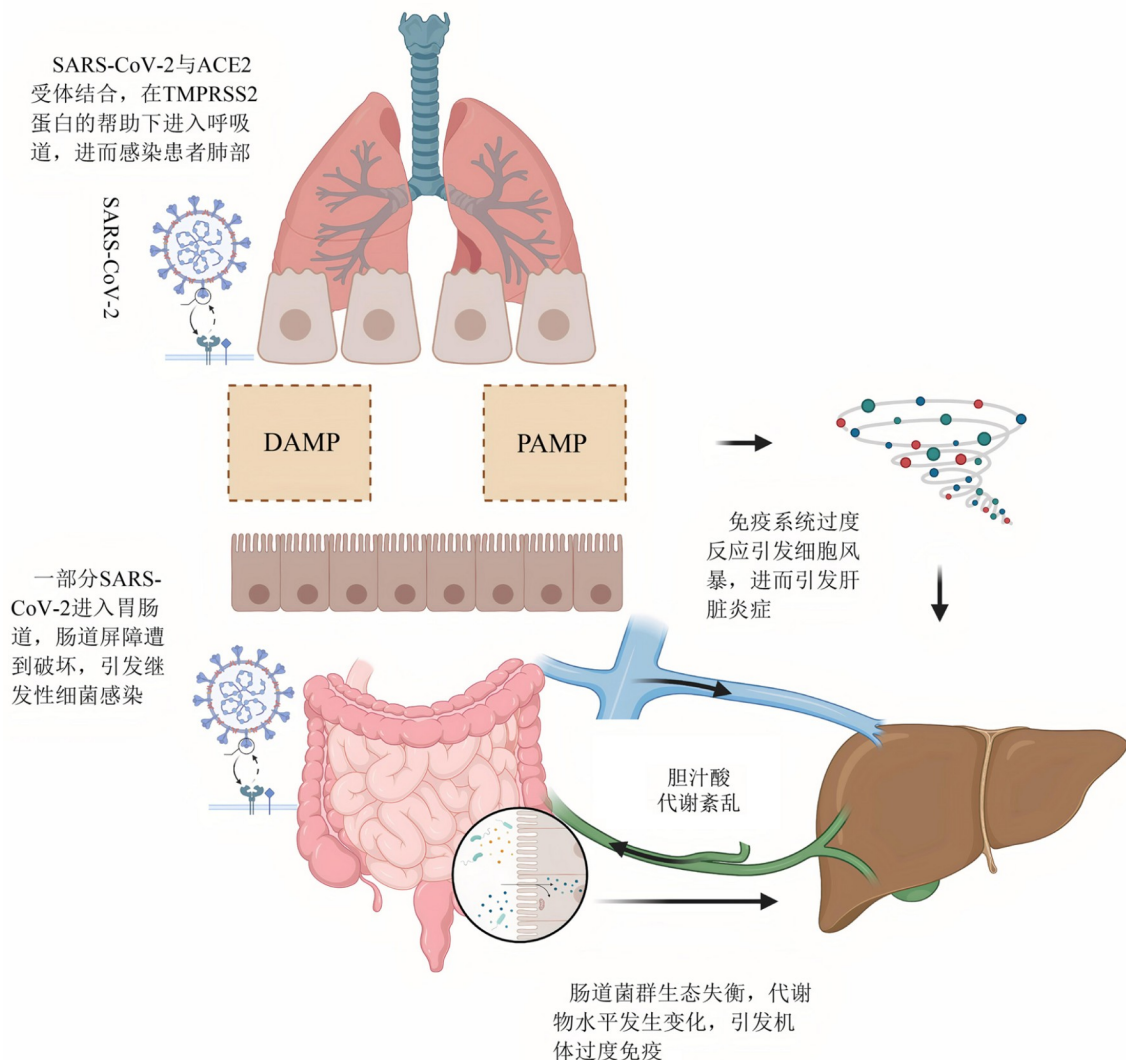


图1 COVID-19感染者的微生物群变化诱导肝损伤的机制

SARS-CoV-2由呼吸道进入肺部和胃肠道,黏膜等物理屏障受损导致病毒大量涌入并引发继发性细菌感染,同时肠道微生物群生态失衡,有益菌减少而机会致病菌丰度上升,肠道环境生态失衡。入侵的SARS-CoV-2和上皮细胞碎片激发机体的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP),免疫系统的过度反应导致细胞风暴进而引发肝脏炎症。同时,COVID-19患者体内肠道菌群介导的胆汁酸代谢发生紊乱,这将进一步导致肝损伤。另一方面,肠和肝通过肝-肠轴双向交流,作为维持稳态的微生物群,其代谢物和衍生物水平的变化也会对COVID-19患者肝脏的状态产生消极影响,进一步影响COVID-19进程。

除了文中提到的短链脂肪酸、脱氨基酪氨酸、荚膜多糖A和维生素A外,其他肠道共生代谢物和成分(如维生素、碳水化合物、氨基酸衍生物和糖脂)也已被证明可以通过不同的机制调节多个宿主免疫细胞亚群,可能在微生物-肠-肝中起到重要作用,有待进一步研究和发掘。肠-微生物群-肝通讯在COVID-19患者肝脏的感染中起到了重要作用,未来有希望通过开发相关益生菌及其衍生物产品、进行粪便微生物群移植、制备工程共生菌等方式缓解COVID-19中的肝脏损伤。

参考文献

- [1] Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*, 2020, 91: 264-266
- [2] Zhang H, Ai JW, Yang W, et al. Metatranscriptomic characterization of coronavirus disease 2019 identified a host transcriptional classifier associated with immune signaling. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(3): 376-385
- [3] Jackson CB, Farzan M, Chen B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 3-20
- [4] Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1831-1833.e3
- [5] Zang R, Castro MFG, McCune BT, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol*, 2020, 5(47): eabc3582
- [6] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a hong kong cohort: systematic review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 81-95
- [7] Qian Q, Fan L, Liu W, et al. Direct evidence of active SARS-CoV-2 replication in the intestine. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(3): 361-366
- [8] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493
- [9] Merola E, Armelao F, de Pretis G. Prevalence of gastrointestinal symptoms in coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Acta Gastroenterol Belg*, 2020, 83(4): 603-615
- [10] Zeng W, Qi K, Ye M, et al. Gastrointestinal symptoms are associated with severity of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(2): 168-176
- [11] Blackett JW, Wainberg M, Elkind MSV, et al. Potential long coronavirus disease 2019 gastrointestinal symptoms 6 months after coronavirus infection are associated with mental health symptoms. *Gastroenterology*, 2022, 162(2): 648-650
- [12] Tian W, Zhang N, Jin R, et al. Immune suppression in the early stage of COVID-19 disease. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5859-5866
- [13] Velikova T, Snegarova V, Kukov A, et al. Gastrointestinal mucosal immunity and COVID-19. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(30): 5047-5059
- [14] Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 944-955
- [15] Wang B, Zhang L, Wang Y, et al. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 143-157
- [16] Liu F, Ye S, Zhu X, et al. Gastrointestinal disturbance and effect of fecal microbiota transplantation in discharged COVID-19 patients. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 60-69
- [17] Babszky G, Torma F, Aczel D, et al. COVID-19 infection alters the microbiome: elite athletes and sedentary patients have similar bacterial flora. *Genes*, 2021, 12(10): 1577-1588
- [18] Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 566-574
- [19] Mohandas S, Vairappan B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection and the gut-liver axis. *J Digest Dis*, 2020, 21(12): 687-695
- [20] McCarron S, Bathon B, Conlon DM, et al. Functional characterization of organoids derived from irreversibly

- damaged liver of patients with NASH. *Hepatology*, 2021, 74(4): 1825-1844
- [21] Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, 2020, 368: m1091
- [22] Clark R, Waters B, Stanfill AG. Elevated liver function tests in COVID-19. *Nurse Practitioner*, 2021, 46(1): 21-26
- [23] Shen JX, Zhuang ZH, Zhang QX, et al. Risk factors and prognosis in patients with COVID-19 and liver injury: a retrospective analysis. *J Multidiscip Healthc*, 2021, 14: 629-637
- [24] Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawatanan P, et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(7): 990-995
- [25] Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*, 2004, 203(2): 631-637
- [26] Cai X, Zheng S, Liu Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation. *Liver Int*, 2020, 40(7): 1594-1600
- [27] Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2020. doi: 10.1101/2020.02.03.931766
- [28] Faruqi S, Okoli FC, Olsen SK, et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(7): 1414-1425
- [29] Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 807-816
- [30] Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int*, 2020, 40(9): 2110-2116
- [31] Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 2020, 369(6499): 50-54
- [32] Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, et al. The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2015, 10(1): 395-424
- [33] Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*, 2021, 93(1): 250-256
- [34] Khanmohammadi S, Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol*, 2021, 93(5): 2735-2739
- [35] Anirvan P, Narain S, Hajizadeh N, et al. Cytokine-induced liver injury in coronavirus disease-2019 (COVID-19): untangling the knots. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(1S): e42-e49
- [36] Effenberger M, Grander C, Grabherr F, et al. Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-19. *Digestive Liver Dis*, 2021, 53(2): 158-165
- [37] Bode JG, Albrecht U, Häussinger D, et al. Hepatic acute phase proteins-regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF-κB-dependent signaling. *Eur J Cell Biol*, 2012, 91(6-7): 496-505
- [38] Da BL, Kushner T, El Halabi M, et al. Liver injury in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 correlates with hyperinflammatory response and elevated interleukin-6. *Hepatol Commun*, 2021, 5(2): 177-188
- [39] McConnell MJ, Kawaguchi N, Kondo R, et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *J Hepatol*, 2021, 75(3): 647-658
- [40] Velikova TV, Kotsev SV, Georgiev DS, et al. Immunological aspects of COVID-19: what do we know? *World J Biol Chem*, 2020, 11(2): 14-29
- [41] Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(7): 397-411
- [42] Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid metabolism in liver pathobiology. *gene expr*, 2018, 18(2): 71-87
- [43] Yang M, Gu Y, Li L, et al. Bile acid-gut microbiota axis in inflammatory bowel disease: from bench to bedside. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3143-3164
- [44] Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 41-50
- [45] Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol*, 2013, 3(3): 1191-1212
- [46] Hirayama M, Nishiwaki H, Hamaguchi T, et al. Intestinal Collinsella may mitigate infection and exacerbation of COVID-19 by producing ursodeoxycholate. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0260451
- [47] Zhao B, Ni C, Gao R, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell*, 2020, 11(10): 771-775
- [48] Pinol-Jimenez FN, Capo-de PV, Ruiz-Torres JF, et al. High levels of serum bile acids in COVID-19 patients on hospital admission. *MEDICC Rev*, 2022, 24(3-4): 53-56
- [49] Helena Castan EA, Iftimie S, Baiges-Gaya G, et al. Machine learning and semi-targeted lipidomics identify distinct serum lipid signatures in hospitalized COVID-19-positive and COVID-19-negative patients. *Metabolism*, 2022, 131: 155197
- [50] Ma Y, Luo M, Deng Y, et al. Antibiotic-Induced primary biles inhibit SARS-CoV-2 endoribonuclease Nsp15 activity in mouse gut. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:

896504

- [51] Ji Y, Yin Y, Li Z, et al. Gut Microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*, 2019, 11 (8): 1712-1727
- [52] den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2325-2340
- [53] Scott NA, Andrusaite A, Andersen P, et al. Antibiotics induce sustained dysregulation of intestinal T cell immunity by perturbing macrophage homeostasis. *Sci Transl Med*, 2018, 10(464): eaao4755
- [54] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 2013, 504(7480): 446-450
- [55] Zhang F, Wan Y, Zuo T, et al. Prolonged impairment of short-chain fatty acid and L-isoleucine biosynthesis in gut microbiome in patients with COVID-19. *Gastroenterology*, 2022, 162(2): 548-561
- [56] Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*, 2017, 357(6350): 498-502
- [57] Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V, et al. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(7): 425-441
- [58] Telesford KM, Yan W, Ochoa-Reparaz J, et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39⁺ Foxp3⁺ T cells and T_{reg} function. *Gut Microbes*, 2015, 6(4): 234-242
- [59] Bakdash G, Vogelpoel LT, van Capel TM, et al. Retinoic acid primes human dendritic cells to induce gut-homing, IL-10-producing regulatory T cells. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(2): 265-278