

doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2023.05.021

自身免疫性肝病发病机制的研究进展

彭雪莹^{1,2}, 李慧^{1,2}, 赵美云³, 史瑞雪⁴, 侯英键⁴, 王阳阳¹

1. 河北大学附属医院消化内科, 河北保定 071000; 2. 河北大学临床医学院; 3. 河北省军区石家庄第三离职干部休养所门诊部; 4. 河北大学

【摘要】 自身免疫性肝病是一种由免疫介导的肝脏疾病,其发病机制复杂,至今尚未完全阐明。近些年来自身免疫性肝病的研究取得了许多新进展。本文从遗传易感性、肝脏免疫自稳、肠道微生物三个方面对自身免疫性肝病的发病机制作出综述。

【关键词】 自身免疫性肝病;发病机制;遗传易感性;肝脏免疫自稳;肠道微生物

中图分类号: R575 文献标识码: A 文章编号: 1006-5709(2023)05-0588-04 收稿日期: 2022-06-07

The advance in pathogenesis of autoimmune liver disease

PENG Xueying^{1,2}, LI Hui^{1,2}, ZHAO Meiyun³, SHI Ruixue⁴, HOU Yingjian⁴, WANG Yangyang¹

1. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000; 2. Clinical School of Medicine, Hebei University; 3. Department of Outpatient, the No. 3 Health Clinic of Retired Leaders, Shijiazhuang, Hebei Province; 4. Hebei University, China

【Abstract】 Autoimmune liver disease is an immune-mediated liver disease whose pathogenesis is complex and the pathogenesis has not been fully elucidated. In recent years, the study of autoimmune liver disease has made a great progress. This article reviewed the recent pathogenesis in following three aspects: genetic susceptibility, liver immune auto-stability and intestinal microecology.

【Key words】 Autoimmune liver disease; Pathogenesis; Genetic susceptibility; Liver immune autostability; Intestinal microecology

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC), AILD是一组以免疫损伤为特征的慢性、进展性、免疫介导的自身免疫性炎症性肝脏疾病^[1]。由于AILD是一种免疫介导的疾病,因此,免疫学检测—自身抗体的检出对此疾病的诊断有重要意义,如在AIH患者体内检测出抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)、抗平滑肌抗体(smooth muscle antibodies, SMA)以及PBC患者体内检出抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)等情况均有助于疾病的诊断^[2]。有研究表明,特定自身免疫生态系统中效应物和调节性免疫之间的失衡是疾病发展的关键因素^[3]。本文从遗传易感性、肝脏免疫自稳、肠道微生物三个方面对AILD发病的影响进行综述。

1 遗传易感性在 AILD 发病中的地位

遗传易感性是指不同人群,不同个体由于遗传结

构不同,在外界环境影响的条件下呈现出多基因病的倾向,来源于父母一方或双方的特定遗传变异在某些情况下会诱发疾病。在特定疾病的发病机制中某些高外显率的遗传变异基因发挥重要作用,通过对患有此类疾病的家族进行系谱分析即可定位疾病相关的遗传变异基因^[4]。随着人类对 AILD 的研究越来越深入,专家发现 AIH、PBC 等疾病的发病可能与遗传易感性有关^[5-6]。例如,丹麦一项全国性 AIH 家族发生率队列研究表明,与一般人群相比, AIH 患者一级亲属患 AIH 的风险增加 5 倍。这项研究中基于双胞胎的研究则表明双胞胎兄弟姐妹患 AIH 的风险较普通人群增加 54 倍^[5]。此外, Rosa 等^[6]发现一些 PBC 患者在诊断此种疾病时已有 PBC 家族史。这一现象解释了 AILD 的遗传易感性。在 AILD 的发生发展过程中出现的组蛋白修饰、DNA 甲基化等也可以解释 AILD 的遗传易感性。全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS)表明主要组织相容性基因复合体(major histocompatibility complex, MHC)与 AILD 存在相关性更加肯定了遗传因素在 AILD 中的作用^[7]。

由于人体中的 MHC 功能是编码人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA),所以人体 MHC 又称 HLA 基因复合体。HLA 基因复合体位于 6p21,能够协助抗原提呈细胞提呈自身抗原肽并被 CD4⁺T 细胞所识别。在共刺激分子作用下, T 细胞最终活化为不同的功能表型并分泌细胞因子而引起自身免疫反应。HLA 基因作为 AILD 的遗传背景早已得到公认,但不同类别之间略有差异,根据自身定位及特点可将

基金项目:国家自然科学基金(81200078);河北大学医学学科培育项目(2020A12);河北大学附属医院青年基金项目(2016Q001);2021年度河北大学医学部课程建设培育项目(2021ALK-7);河北大学“依托实习基地开展教学研究与实践”项目(2021-JG-SXJD28);2022年政府资助临床医学优秀人才培养项目(361007)

第一作者简介:彭雪莹,在读硕士,住院医师,研究方向:自身免疫性肝病。E-mail: pxy561222@163.com

通讯作者:王阳阳,博士,硕士生导师,研究方向:肝脏疾病。E-mail: wangyangyang2019@126.com

该复合体分为3类基因^[8]。一类HLA基因包括HLA-A、HLA-B、HLA-C。之前有研究已经证实它是导致AILD发病的主要分子,Zhang等^[9]发现,AILD患者体内HLA-C*08:01、HLA-B*35:01、HLA-B*40:02等位基因载体出现频率均高于正常人体内这些等位基因出现频率,表明AILD的发病与HLA一类基因有关。而另外一项国外研究表明HLA-B*08最可能为青年个体易患AIH及PSC的危险基因^[10]。二类基因包括HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP,位于抗原呈递细胞上。近年来有研究表明二类HLA基因参与了AILD的发生,日本一项研究指出HLA-DRB1*04:05、HLA-DQB1*04:01最可能是导致成年个体患AIH的易感基因^[11]。另外,基于在欧洲青年AIH及PSC患者中展开的一项研究,Ma等^[10]指出体内含有的HLA-DRB1*03,HLA-DRB1*13可能是青年个体易患AIH的危险基因,而HLA-DRB1*07则是易患PSC的危险基因,并且这三种基因还与个体的病情严重程度有关,含有这三种基因的AILD患者更容易发生肝纤维化。三类HLA基因主要编码TNF- α 、补体C4、C2等免疫蛋白,其中,人们针对TNF- α 与AILD的关系开展的研究比较多。一般认为TNF- α 启动子区域的308位点(rs1800629)可增加AIH患者的易感性。国外一项研究通过对比健康人群与AIH患者的TNF- α -308基因多态性发现,AIH患者体内TNF- α 启动子308位点上的A等位基因增多(AIH患者:健康人群=55%:37.3%),这项发现不仅说明了AIH与TNF- α 基因的相关性,也进一步证明了TNF- α -308位点上的A基因增加了AIH患者的易感性^[12]。

HLA-多肽-T细胞受体(T cell receptors,TCR)三部分相互作用,是机体产生适当且有效适应免疫的前提,从而对抗感染和恶性肿瘤,同时保持自我耐受和预防自身免疫疾病^[13]。研究人员发现,HLA抗原(尤其是A、B、C位点)高度可变,尤其在细胞外结构域中,这一点非常明显,变异性会改变HLA与TCR的相互作用以及肽结合的特异性,从而改变免疫应答和疾病抵抗力^[14],从而引起自身免疫性疾病。

另外,近年来GWAS已经发现其他非HLA基因与AILD的相关性,如白细胞介素12A(interleukin 12A,IL-12A)、细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4,CTLA-4)、核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)等基因^[7]。CTLA-4基因位于2q33染色体上,当CTLA-4基因发生变异时体内Treg细胞的数量及功能同时缺失,可能会引起由免疫介导的AIH,Chaouali等^[15]发现突尼斯AIH患者体内CTLA-4(A/G+49)基因变异率(28%)明显高于健康人群(9%),这表明CTLA-4基因可能与AIH的遗传易感性有关。

AILD的发病机制复杂,遗传易感性与它的关系更是如此,我们对AILD的遗传易感基因了解有限,许多非HLA基因与AILD的相关性仍在研究中,对基因关联的更深入的了解不仅对疾病发病机制研究有很好指

导作用,而且更有助于我们针对疾病提出更精确的治疗方法。

2 肝脏免疫自稳与 AILD

肝脏是人体重要消化器官之一,有合成、储存、分解等多种机能。肝脏也可以作为免疫器官,调节着全身及自身的免疫反应^[16]。因为“肠-肝轴”的存在,肝脏在接受自身代谢形成新抗原的同时还要接受来自于肠道的食物及微生物抗原。这种现象增加了肝脏自身免疫的风险,为了避免自身受免疫细胞的攻击,肝脏正常情况下对这些抗原保持耐受,即肝脏免疫自稳功能^[17]。这一功能的实现主要依靠肝脏内具有免疫作用的树突状细胞(dendritic cells,DC)^[18]。非实质细胞中的DC在肝脏免疫自稳方面起主要作用,肝脏中的DC多为未分化型,为未成熟树突状细胞(imature dendritic cell,iDC),也被称为致耐受DC它的致耐受作用与其膜上存在MHC I类和MHC II类基因水平低表达以及T细胞共抑制配体的高表达有关。它的致耐受作用主要通过以下两种机制实现,未分化型的DC可分泌高分化型的TGF- β ,促使初始T细胞分化为调节T细胞(T regulatory cell,Treg),Treg细胞在免疫系统中起负调节作用,可以通过抑制过度的免疫应答,在自身免疫疾病中发挥自稳功能。肝脏中的DC可能抑制反应性T细胞的活性,从而导致抗原特异T细胞的无反应性或缺失,自身反应性淋巴细胞经历的失活状态即无反应性淋巴细胞,无反应淋巴细胞不能在健康个体诱导强免疫力,从而维持免疫自稳功能。其中属于反应性T细胞的Th17细胞的活性也会被抑制。除此之外,未分化型的DC也会对Th17细胞的数量产生影响^[19]。Th17细胞主要分泌炎症细胞因子IL-17,IL-17可以与内皮细胞、上皮细胞、巨噬细胞等表面的相应受体结合,激活多条信号通路,引起IL-6、IL-8多种炎症细胞因子的释放,促进炎症反应^[20]。当Th17细胞活性被抑制后,炎症反应强度也会降低。

iDC通过诱导Treg细胞及诱导细胞无反应性两种机制维持肝脏的免疫自稳状态。在白芍总苷降低AIH肝细胞凋亡并抑制DC成熟的实验中发现:白芍总苷导致DC细胞成熟受损而抑制AIH的肝损伤,这一实验说明了iDC在肝脏免疫微环境中发挥保护作用^[21]。iDC对维持肝脏免疫自稳功能具有重要的生理学意义,但药物、体内激素水平会影响DC的成熟,Zhang等^[22-23]发现,怀孕女性升高的类固醇激素可以影响DC的成熟,使其发育为具有免疫耐受性表型细胞,以使母体本身对胎儿免疫耐受。Mazzola等^[24]利用富马酸单甲酯治疗多发性硬化症患者时发现此药可以通过抑制DC的成熟来缓解患者体内肝脏炎性病变。因此,影响DC的成熟可能会间接影响肝脏甚至机体的免疫环境。

3 肠道微生物在 AILD 发病中的作用

人体微生物系统包括皮肤、口腔、泌尿、胃肠道四

个,以肠道微生态系统最为重要和复杂。肠道微生态系统由肠道正常菌群及其所生活的环境共同构成,肠道菌群是肠道微生态的主要成员,数量有百万亿个^[25]。宏观基因组研究发现,肠道菌群基本分为:厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia)、梭杆菌门(Fusobacteria)六大门,其中拟杆菌门和厚壁菌门为主要优势菌群。这些菌群在维持机体正常生理功能方面发挥了重要作用^[26]。肠道菌群与体内的各种器官相互作用,尤其是肝脏与肠道相互关联,在解剖学上,两器官通过门静脉相关联,约80%供养肝脏的血液来源于门静脉,而门静脉的血液主要来自于肠道血液回流,很多经肠道吸收的毒素和肠道菌群产物需要依赖肝脏的代谢,而肝脏又可以通过胆汁分泌和肠肝循环影响肠道功能,由此可见,肠道和肝脏相互依赖,相互影响^[27]。因此,一旦肠道微生态发生紊乱,就会引起肝脏疾病甚至全身疾病。

现代生活节奏加快,人们精神压力大,饮食睡眠不规律打破人体内原有的生理平衡,导致肠道菌群失调。肠道菌群失调参与 AILD 的发生发展。Liu 等^[28]发现,复合益生菌可通过改善肠道菌群紊乱,保护肠道黏膜屏障进而抑制阴性杆菌的主要致病物质脂多糖易位,避免了因脂多糖进入肝脏引起 TLR4 和 NF- κ B 信号通路的激活,减少炎症因子的产生,因此肝脏免于受到自身免疫损伤。Zhang 等^[29]报道,在 AIH 小鼠肠道中发现潜在致病菌拟杆菌的数量增加,而有益菌变形菌门及放线菌门数量减少,但在给予小鼠双歧杆菌后,小鼠肝脏病变较前减轻,这项研究结果增加了肠道菌群紊乱为 AIH 病因的可能性。

由于肠道菌群失调,导致肠黏膜屏障受损^[30],加之“肠-肝轴”的存在,此时肠道内的阴性杆菌也会因为“肠-肝轴”的存在通过门静脉系统进入肝脏,脂多糖会被位于肝脏 Kupffer 细胞(巨噬细胞)上的 TLR4 识别,TLR4 可通过激活 Toll 样受体结构域、诱导下游 NF- κ B 信号通路的活化,活化的 NF- κ B 由胞浆转移到细胞核内,启动促炎细胞因子,如 IL-1、TNF- α 、辅助刺激分子 CD80、CD86 基因的转录和翻译^[31]。在形成的细胞因子中,TNF- α 与肿瘤坏死因子受体-1(tumor necrosis factor receptor-1, TNFR-1)结合形成的复合物可以通过 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)途径细胞内信号通路对肝细胞造成损伤。另外,TNF- α 也促进 T 细胞中 MHC I 的表达,促进 T 细胞的增殖以及多种白介素的分泌,其中 IL-2 和 IL-1 既协同促进 T 细胞增殖,又使 CD8⁺T 细胞转变为具有细胞毒性的 T 淋巴细胞,以上过程由于 IL-12 及 IL-1 的存在成为恶性循环,这一循环导致过多的白介素及细胞毒性 T 淋巴细胞在肝组织中存在,损伤肝细胞,最终发展为 AILD^[32]。

脂多糖激活 TLR4 产生免疫反应只是导致肝细胞损伤的一种途径。在肠道微生态紊乱个体内,抗体也

参与了 AILD 发生发展。已有研究证实,AMA 参与了肠道微生态紊乱导致的 PBC 的发生发展,此类抗体可与肠道微生态紊乱患者体内增加的大肠杆菌所含有的丙酮酸脱氢酶复合体 E2(pyruvate dehydrogenase complex, PDC-E2)发生反应,同样,AMA 也可以与患者本身肝细胞内的 PDC-E2 发生反应,即交叉免疫反应,抗原-抗体结合形成的免疫复合物激活补体最终对个体的肝细胞产生损伤^[33]。肠道菌群除了通过以上两种方式参与 AILD 的发病之外,它还可能通过胆汁酸参与 AILD 的发病^[34],正常情况下,肝脏和肠道通过肠肝循环维持着体内胆汁酸含量的平衡,处于平衡状态下的胆汁酸既能满足消化需求,又对胃肠道无毒^[35]。肠道菌群的改变影响胆汁酸的代谢,肠道微生物缺失会使体内的总胆汁酸含量升高,胆汁酸具有高度促炎性和细胞毒性,在肝内过量蓄积会导致肝细胞坏死^[35-36],最终发展成为 AILD。国内研究显示,熊去氧胆酸可通过促进胆汁酸分泌来减轻 PBC 患者的肝脏病变^[37]。熊去氧胆酸促进胆汁分泌的作用可能是通过改善肠道菌群来实现的。另外,Tang 等^[38]报道,PBC 患者体内的生物多样性显著降低,给予熊去氧胆酸后肠道内菌群丰度有所增加。

肠道内菌群种类繁多,任何一种菌群发生变化均会引起机体的变化。脂多糖激活 TLR4 引起的免疫反应,AMA 引起的交叉免疫反应,以及胆汁酸含量的失衡都可以归因于肠道菌群的失衡,了解菌群变化情况及致病机制之后,我们才可以针对菌群发生的变化提出由肠道微生态紊乱导致的 AILD 的治疗方法。如补充益生菌改善肠道菌群紊乱、利用熊去氧胆酸改善因肠道菌群紊乱所造成的胆汁淤积进而改善肝脏炎症状态。

上述研究中基因改变、肝脏自稳状态、肠道菌群失调均通过影响 Treg/Th17 比值在 AILD 的发生发展过程中发挥作用。AILD 作为一种由免疫介导的疾病,Treg/Th17 比值失调在 AILD 的发生发展过程中起到了关键作用,在研究实验性 AIH 小鼠过程中,对小鼠施予危害因素后,用流式细胞仪分析 Treg/Th17 比值,结果显示两种细胞比值减小,实验组小鼠与对照组小鼠比较,实验组小鼠出现明显的肝损伤,肝脏组织表现为肝水肿,血清 AST 和 ALT 水平显著升高,表明 Treg/Th17 比值失衡与 AIH 的发生相关^[39]。Jiang 等^[40]通过对比 PBC 患者及健康人群 Treg/Th17 比值发现 PBC 患者体内 Treg/Th17 比值处于失衡状态,且 PBC 患者服用药物后,体内 Treg/Th17 比值失衡状态好转且伴随着肝损伤好转。Liberal 等^[41]发现 Treg/Th17 比值失衡后,Treg 较少无法抑制效应 T 细胞的增殖及其所分泌的炎症因子的产生,增多的炎症因子诱导形成 AIH 和 PSC 群体的肝损伤,若 Treg/Th17 比值失衡得不到调节,肝损伤则会一直存在。Treg/Th17 比值的平衡失调除参与 AILD 发生发展外,其他自身免疫

性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化症系统性红斑狼疮等疾病也与其密切相关^[42]。

4 结语与展望

AILD 的发生发展涉及较多因素,本文主要从遗传易感性、肝脏免疫自稳、肠道生态紊乱三个方面进行了简述,另外发现这三种因素介导的肝脏损伤可能与 Treg/Th17 比值失调有关,这些发现为 AILD 的诊断与治疗提供了理论基础。AILD 的发病机制复杂,目前尚未完全阐明,需要我们进一步去探索进而从根本上认识该病,为其诊断与治疗开拓新思路。

参考文献

[1] 连敏, 马雄. 自身免疫性肝病的免疫调节治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(7): 622-624. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210503-00219.
Lian M, Ma X. The immune-modulation therapy of autoimmune liver disease [J]. Chin J Hepatol, 2021, 29(7): 622-624. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210503-00219.

[2] Kolev M, Sarbu AC, Möller B, et al. Belimumab treatment in autoimmunehepatitis and primary biliary cholangitis-a case series [J]. J Transl Autoimmun, 2023, 6: 100189. DOI: 10.1016/j.jtauto.2023.100189.

[3] Liberal R, de Boer YS, Heneghan MA. Established and novel therapeutic options for autoimmune hepatitis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(4): 315-326. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30328-9.

[4] 刘天资, 王国经, 周丁华. 人类疾病遗传易感性研究方法进展[J]. 生物信息学, 2020, 18(3): 133-140. DOI: 10.12113/201906006.
Liu TZ, Wang GJ, Zhou DH. Advances in research methods of genetic susceptibility to human disease [J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2020, 18(3): 133-140. DOI: 10.12113/201906006.

[5] Grønbaek L, Vilstrup H, Pedersen L, et al. Family occurrence of autoimmune hepatitis: a Pdanish nationwide registry-based cohort study [J]. J Hepatol, 2018, 69(4): 873-877. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.035.

[6] Rosa R, Cristoferi L, Tanaka A, et al. Geoepidemiology and (epi-)genetics in primary biliary cholangitis [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2018, 34-35: 11-15. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.011.

[7] Higuchi T, Oka S, Furukawa H, et al. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response [J]. Hum Genomics, 2021, 15(1): 6. DOI: 10.1186/s40246-020-00301-4.

[8] Tumer G, Simpson B, Roberts TK. Genetics, human major histocompatibility complex (MHC) [M]. StatPearls Publishing, 2022. PMID: 30855806.

[9] Zhang HP, Liu YM, Li Z, et al. Clinical characteristics and HLA genotypes in Chinese patients with anti-SLA/LP-positive autoimmune hepatitis [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(2): 153. DOI: 10.21037/atm-20-8036.

[10] Ma Y, Su H, Yuksel M, et al. Human leukocyte antigen profile predicts severity of autoimmune liver disease in children of European ancestry [J]. Hepatology, 2021, 74(4): 2032-2046. DOI: 10.1002/hep.31893.

[11] Umemura T, Joshita S, Saito H, et al. KIR/HLA genotypes confer susceptibility and progression in patients with autoimmune hepatitis [J]. J HEP Rep, 2019, 1(5): 353-360. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.09.003.

[12] Chaouali M, Azaiez MB, Tezeghenti A, et al. Association of TNF- α -308 polymorphism with susceptibility to autoimmune hepatitis in Tunisians [J]. Biochem Genet, 2018, 56(6): 650-662. DOI: 10.

1007/s10528-018-9867-4.

[13] Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, et al. HLA variation and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(5): 325-339. DOI: 10.1038/nri.2017.143.

[14] Nordquist H, Jamil RT. Biochemistry, HLA antigens [M]. StatPearls Publishing, 2020.

[15] Chaouali M, Carvalho A, Tezeghenti A, et al. Cytotoxic lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis in the Tunisian population [J]. Genes Dis, 2017, 5(3): 256-262. DOI: 10.1016/j.gendis.2017.12.006.

[16] Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: pathophysiological concepts and clinical implications [J]. Cell Metab, 2022, 34(11): 1700-1718. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.017.

[17] Cheng ML, Nakib D, Perciani CT, et al. The immune niche of the liver [J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(20): 2445-2466. DOI: 10.1042/CS20190654.

[18] 王建, 任秀宝. 不同亚型树突状细胞之间的作用在肿瘤免疫中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(18): 952-957. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220769.
Wang J, Ren XB. Research progress of dendritic cell crosstalk in cancer immunity [J]. Chin J Clin Oncol, 2022, 49(18): 952-957. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220769.

[19] Zheng M, Tian Z. Liver-mediated adaptive immune tolerance [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2525. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02525.

[20] Rex DAB, Dagamajalu S, Gouda MM, et al. A comprehensive network map of IL-17A signaling pathway [J]. J Cell Commun Signal, 2022; 1-7. DOI: 10.1007/s12079-022-00686-y.

[21] Shen M, Men R, Fan X, et al. Total glucosides of paeony decreases apoptosis of hepatocytes and inhibits maturation of dendritic cells in autoimmune hepatitis [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 124: 109911. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109911.

[22] Zhang S, Liu S, Hong L, et al. Identification of profound metabolic alterations in human dendritic cells by progesterone through integrated bioinformatics analysis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 806110. DOI: 10.3389/fim-mu.2021.806110.

[23] Popovic J, Wellstein I, Pernis A, et al. Control of GM-CSF-dependent dendritic cell differentiation and maturation by DEF6 and SWAP-70 [J]. J Immunol, 2020, 205(5): 1306-1317. DOI: 10.4049/jimmunol2000020.

[24] Mazzola MA, Raheja R, Regev K, et al. Monomethyl fumarate treatment impairs maturation of human myeloid dendritic cells and their ability to activate T cells [J]. Mult Scler, 2019, 25(1): 63-71. DOI: 10.1177/1352458517740213.

[25] Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(30): 4053-4060. DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4053.

[26] 高渊, 陆晨希, 袁鹏, 等. 肠道微生物与环境健康关系的研究进展与展望[J]. 环境化学, 2021, 40(1): 1-10. DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2020051402.
Gao Y, Lu CX, Yuan P, et al. Reaserch progress and prospect of relationship between gut microbiota and environmental health [J]. Environmental Chemistry, 2021, 40(1): 1-10. DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2020051402.

[27] Leng L, Ma J, Lv L, et al. Serum proteome profiling provides a deep understanding of the 'gut-liver axis' in relation to liver injury and regeneration [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2021, 53(3): 372-380. DOI: 10.1093/abbs/gmab001.

[28] Liu Q, Tian H, Kang Y, et al. Probiotics alleviate autoimmune hepatitis in mice through modulation of gut microbiota and intestinal permeability [J]. J Nutr Biochem, 2021, 98: 108863. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2021.108863.

(下转第 598 页)

DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.047.

- [44] Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165 (5): 305-315. DOI: 10.7326/M15-1774.
- [45] Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (22): 2297-2307. DOI: 10.1056/NEJMoa060326.
- [46] Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (8): 1481-1488. DOI: 10.2337/dc19-0167.
- [47] Gastaldelli A, Sabatini S, Carli F, et al. PPAR- γ -induced changes in visceral fat and adiponectin levels are associated with improvement of steatohepatitis in patients with NASH [J]. *Liver Int*, 2021, 41 (11): 2659-2670. DOI: 10.1111/liv.15005.
- [48] Perakakis N, Joshi A, Peradze N, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator CHS-131 improves liver histopathology and metabolism in a mouse model of obesity and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4 (9): 1302-1315. DOI: 10.1002/hep4.1558.
- [49] Cunha V, Cotrim HP, Rocha R, et al. Metformin in the prevention of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a systematic review [J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(3): 232-237. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.10.005.
- [50] Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2): 298-305. DOI: 10.2337/dc19-0641.
- [51] Cusi K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (2): 275-279. DOI: 10.2337/dci19-0064.
- [52] Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, et al. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(10): 1521-1530.e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.039.
- [53] Kaplan DE, Serper MA, Mehta R, et al. Effects of hypercholesterolemia and statin exposure on survival in a large national cohort of patients with cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (6): 1693-1706.e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.026.

(上接第 591 页)

- [29] Zhang H, Liu M, Liu X, et al. *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 mitigates autoimmune hepatitis through regulating intestinal barrier and liver immune cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 569104. DOI: 10.3389/fimmu.2020.569104.
- [30] Zhang W, Zhang S, Wang J, et al. Changes in intestinal barrier functions and gut microbiota in rats exposed to zearalenone [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 204: 111072. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111072.
- [31] Lee MH, Kang CH, Tae Lee K, et al. Acertannin attenuates LPS-induced inflammation by interrupting the binding of LPS to the TLR4/MD2 complex and activating Nrf2-mediated HO-1 activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113 (Pt A): 109344. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109344.
- [32] Wang YY, Zhou L, Li Y, et al. The effects of berberine on Concanavalin A-induced autoimmune hepatitis (AIH) in mice and the adenosine-5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 6150-6161. DOI: 10.12659/msm.907377.
- [33] 李变玲, 黄会芳. 自身免疫性肝病与肠道菌群失调的研究进展 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(6): 704-707. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.06.020.
- Li BL, Huang HF. Research progress of autoimmune liver diseases and intestinal flora imbalance [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 29(6): 704-707. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.06.020.
- [34] Li ZJ, Gou HZ, Zhang YL, et al. Role of intestinal flora in primary sclerosing cholangitis and its potential therapeutic value [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28 (44): 6213-6229. DOI: 10.3748/wjg.v28.i44.6213.
- [35] 王睿瑞, 季光. 肠道菌群和胆汁酸相互作用与非酒精性脂肪性肝病 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(4): 378-382. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2020.04.028.
- [36] Chen ML, Takeda K, Sundrud MS. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 851-861. DOI: 10.1038/s41385-019-0162-4.
- [37] 黄桂芳, 杨晋辉. 自身抗体与熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎生化应答的关系探讨 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47 (2): 143-149. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.02.0143.
- Huang GF, Yang JH. Relationship between autoantibodies and biochemical responses to different doses of ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis [J]. *Med J Chin PLA*, 2022, 47 (2): 143-149. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.02.0143.
- [38] Tang R, Wei Y, Li Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy [J]. *Gut*, 2018, 67(3): 534-541. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332.
- [39] Liang M, Liwen Z, Yun Z, et al. The imbalance between Foxp3+ tregs and Th1/Th17/Th22 cells in patients with newly diagnosed autoimmune hepatitis [J]. *J Immunol Res*, 2018: 3753081. DOI: 10.1155/2018/3753081.
- [40] Jiang T, Zhang HW, Wen YP, et al. 5-Aza-2-deoxycytidine alleviates the progression of primary biliary cholangitis by suppressing the FoxP3 methylation and promoting the Treg/Th17 balance [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107820. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107820.
- [41] Liberal R, Grant CR, Yuksel M, et al. Regulatory T-cell conditioning endows activated effector T cells with suppressor function in autoimmune hepatitis/autoimmune sclerosing cholangitis [J]. *Hepatology*, 2017, 66(5): 1570-1584. DOI: 10.1002/hep.29307.
- [42] Da Silva EM, Yariwake VY, Alves RW, et al. Crosstalk between incretin hormones, th17 and treg cells in inflammatory diseases [J]. *Peptides*, 2022, 155: 170834. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170834.