

引用本文:郭柳汀,赵婕,陈智勇,等.“肠道菌群-炎症反应”在肝性脑病中研究进展[J].安徽医药,2023,27(6): 1073-1077.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.004.



◇ 综述 ◇

“肠道菌群-炎症反应”在肝性脑病中研究进展

郭柳汀,赵婕,陈智勇,卫晶

作者单位:山西医科大学第二医院消化科,山西 太原 030000

通信作者:赵婕,女,主任医师,研究生导师,研究方向为肝性脑病,Email:zhaojie1710@126.com

摘要: 肝性脑病是由严重的肝功能障碍和(或)门-体静脉分流导致的神经精神异常综合征,发病机制尚未明了,与氨中毒、炎症反应、氧化应激、肠道菌群紊乱、神经递质改变等相关。近年来研究表明肠道菌群失调引起的炎症反应,损伤中枢神经系统;发现益生菌制剂、抗生素、粪菌移植等治疗方法可以改善机体的炎症状态,延缓疾病进展。该综述旨在对肠道菌群与炎症反应在肝性脑病发病中的作用、二者的关系及治疗进行阐述,以期对肝性脑病的治疗提供一定的理论依据。

关键词: 肝性脑病; 高氨血症; 有益菌种; 谷氨酸; 炎症反应; 肠道菌群

Research progress on the "intestinal microflora-inflammatory response" in hepatic encephalopathy

GUO Liuting, ZHAO Jie, CHEN Zhiyong, WEI Jing

Author Affiliation: Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Abstract: Hepatic encephalopathy is a neuropsychiatric syndrome caused by severe liver dysfunction and/or portal-systemic venous shunt. The pathogenesis is unclear and is related to ammonia toxicity, the inflammatory response, oxidative stress, intestinal flora disorders, and neurotransmitter changes. Recent studies have shown that the inflammatory response caused by dysbiosis of the intestinal flora damages the central nervous system, leading to clinical symptoms. It has been found that probiotic preparations, antibiotics, fecal bacteria transplantation and other therapeutic approaches can improve the inflammatory state of the body and delay disease progression. This review aims to elaborate the role of intestinal flora and inflammatory response in the pathogenesis of hepatic encephalopathy and the relationship between the two and treatment to provide a certain theoretical basis for the treatment of hepatic encephalopathy.

Key words: Hepatic encephalopathy; Hyperammonemia; Probiotics; Glutamic acid; Inflammatory response; Intestinal microflora

肝性脑病是一种复杂的神经精神综合征,由严重肝功能障碍和/或门-体静脉分流引起。发病机制尚未阐明。近年来有学者提出全身性炎症是肝性脑病发病的重要条件,大量研究揭示肠道菌群紊乱对肝性脑病病人外周炎症和神经炎症的影响^[1-2]。现综述“肠道菌群-炎症反应”对肝性脑病的影响。

1 肠道菌群与肝性脑病

肠道的微生物占人体内的绝大多数,标准体质量的成年男性肠道内大约有 3.9×10^{13} 个细菌,其中厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门约占 90%。除了细菌,古细菌、真菌、病毒也在肠道中定植^[3]。肠道菌群功能复杂,对宿主的肠道发育、肠道屏障、血脑屏障、免疫系统和中枢神经系统都有重要作用^[4]。肠道菌群丰度的变化与肝性脑病发生发展密切相关,通过粪便菌群可预测病人的预后及生存率。Chang 等^[1]分析了 110 例病人包括 13 例健康人群、35 例不

同阶段肝硬化病人、62 例肝性脑病病人粪便微生物的变化得出,与健康人群相比,肝性脑病病人微生物组中拟杆菌属、梭状芽孢杆菌属和嗜酸杆菌属的相对丰度降低,而韦荣氏菌属、普氏菌属、肠球菌属的相对丰度增加;与肝硬化病人相比,肝性脑病人肠道菌群内噬菌体的丰度降低,并与肝性脑病的复发呈负相关。肠道菌群多样性减低,有害菌过度生长,有益菌被破坏,导致肠道菌群代谢产物改变,如短链脂肪酸减少,胆汁酸水平升高,二者均破坏肠道屏障,肠道内革兰阴性菌及其产生的内毒素刺激 Toll 样蛋白-4 介导的髓样分化因子 88 (MyD88) 依赖性通路,从而激活核因子- κ B (NF- κ B), NF- κ B 与编码炎症因子基因的启动子结合,诱导细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 β 产生,这些因子又可增加肠道的通透性,促使更多的内毒素进入血液和肝^[5],加速肝纤维化的发展,加快

肝性脑病进程^[6]。除细菌外,病毒与肝性脑病的发生具有相关性,乳酸乳球菌和明串珠菌相关的噬菌体丰度与肝纤维化严重程度呈负相关,而乳杆菌噬菌体、大肠埃希菌相关噬菌体的丰度与肝纤维化严重程度呈正相关^[7]。

2 炎症反应与肝性脑病

多项针对人或动物的研究表明炎症反应在肝性脑病发病中起重要作用。血清中的炎性因子通过血脑屏障浸润大脑,诱导大脑中炎性因子分泌,促进神经炎症的发生和进展。海马中 IL-1 β 表达升高,通过不同途径影响离子型谷氨酸受体膜表达水平:一是抑制蛋白激酶 C ζ 的活性,上调 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 谷氨酸受体亚基 2 (GluA2) 亚基膜表达水平;二是激活蛋白激酶 C δ , 下调 AMPA GluA1 亚基的膜表达,从而改变谷氨酸能的神经传递,使肝性脑病大鼠的学习和记忆能力受损^[8]。大脑中 TNF- α 与其受体结合,一方面诱导小胶质细胞和星形胶质细胞谷氨酰胺酶活性升高,增加谷氨酸的合成和释放^[9];另一方面减少谷氨酸转运蛋白膜表达,降低 Na-K-ATP 酶活性,抑制星形胶质细胞摄取谷氨酸,进一步增加细胞外谷氨酸水平,引起兴奋性毒性^[10]。Sun 等^[11]敲除小鼠编码 IL-6 基因,有效地降低肝性脑病小鼠大脑中的 p38 丝裂原活化蛋白激酶磷酸化,改善小鼠的行为障碍,提示 IL-6 在肝性脑病发病机制中对脑损伤的关键作用。Labenz 等^[12]对 201 例肝硬化病人 322 d 的随访表明,IL-6 水平与肝硬化病人肝性脑病的发病率密切相关,IL-6 水平高于 9 ng/L 的病人肝性脑病发生率明显升高 (35.6% 比 1.9%, $P < 0.001$)。除此之外,全身炎症的严重程度与肝硬化病人门脉高压严重程度相关。在肝损伤期间,肝窦内皮细胞中的 TNF- α 促进 p300/NF- κ B/溴区包含蛋白 4 (BRD4) 复合物与激活趋化因子 2 (CCL2) 的启动子和增强子结合,诱导 CCL2 基因转录,与趋化因子受体 2 (CCR2) 结合后趋化巨噬细胞募集到肝脏中,促进肝纤维化和门脉高压^[13]。

3 肠道菌群紊乱引起炎症反应的机制

3.1 通过参与肝脏病变引起炎症反应 乙型肝炎病毒 (HBV) 通过激活外周单核细胞中 TLR2/MyD88/NF- κ B 信号通路诱导炎性因子产生,且 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-10 的表达水平与 HBV 病毒载量呈正相关^[14]。肠道微生物群及其代谢产物会影响宿主对 HBV 的免疫反应,从而影响病人体内的 HBV 水平^[15]。小鼠盲肠中嗜黏蛋白阿克曼氏菌在 HBV 感染后显著减少,该菌的丰度与血清中 HBV DNA 载量呈负相关;此外,产生丁酸盐的细菌丰度减少,进

而抑制 HBV 复制作用的减弱^[16],增加体内病毒载量,升高血清中炎性因子水平,加重炎症反应。在酒精性肝病中,由于酒精对肠道屏障和微生物具有直接毒性,使肠道菌群多样性减少,肠杆菌科和肠球菌科等病原菌相对丰度增加,肠道通透性增高,加剧细菌移位和炎症发生^[17]。另外,酒精会导致肠道念珠菌过度生长,进而升高血液中 β -葡聚糖水平,通过 C 型凝集素结构域家族 7 成员 A 诱导肝脏炎症;还会降低肠道真菌的多样性,诱导 IL-1 β 增加,致使肝细胞损伤和肝脏炎症发生^[18]。非酒精性脂肪性肝病小鼠肠道中厚壁菌门水平降低,拟杆菌门增加,产生的脂多糖增加,活化 Kupffer 细胞,释放炎性细胞因子,与瘦素发生作用,导致肝脂肪变和炎症的发生,引起全身性改变^[19]。Zhao 等^[20]通过动物实验发现肠道微生物中粪肠球菌可将三甲基赖氨酸代谢为 N,N,N-三甲基-5-氨基戊酸 (TMAVA),TMAVA 可促进肝脏脂肪变性,并被证明是非酒精性脂肪性肝病的独立危险因素。肠道菌群的变化影响 α 4 β 7⁺CD4 T 细胞在肠道和肝脏的募集,从而驱动肝脏炎症和纤维化,在促进非酒精性脂肪性肝病的进展中具有重要作用^[21]。

3.2 通过参与升高血氨引起炎症发生 肠道细菌通过分解蛋白质产生氨,是氨的主要来源^[22]。肝性脑病人肠道中增加的韦荣氏菌属、普氏菌属可以催化尿素增加肠道中氨的产生^[1]。氨在正常人体内被肝脏代谢为尿素,但受损的肝脏无法代谢氨。长期高血氨诱导小脑中小胶质细胞、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 表达增加,加重神经炎症^[10]。Balzano 等^[23]发现在慢性高氨血症大鼠不合并肝衰竭时,大脑及血浆中的 TNF- α 、IL-6 水平仍会升高,进而得出慢性高氨血症本身会诱导炎症反应发生,导致大鼠认知功能障碍。氨抑制细胞的三羧酸循环,使星形胶质细胞的糖酵解、无氧代谢增加,乳酸生成增多,增加细胞内水分,细胞肿胀,减少神经类固醇的分泌,介导神经炎症发生,损害中枢神经系统的神经传递功能^[24]。

3.3 通过损害免疫细胞功能引起炎症反应 肠道菌群及其代谢产物不仅影响肠道的免疫功能,菌群失调还可改变全身免疫系统的功能。白色念珠菌与长双歧杆菌和罗伊氏乳杆菌的菌落生长呈负相关。长双歧杆菌减少了脾细胞的数量,而罗伊氏乳杆菌与 IL-10 分泌减少、MHC-II⁺CD11c⁺巨噬细胞比例减少以及 Tregs 和 B 细胞群的增加相关,最终导致免疫亚型发生改变^[25]。Muñoz 等^[26]的研究表明肠道菌群紊乱、病原体感染、肠道屏障破坏时,大鼠的肠

黏膜上皮淋巴细胞和固有层淋巴细胞会显示出免疫失调的促炎状态,导致肠系膜淋巴结中细胞因子分泌增加,进而促进全身炎症发生。随着肝硬化进展到腹水阶段,肠道生态失调会进一步破坏免疫系统^[27]。免疫细胞功能受损与进行性全身炎症反应同时发展,病人体内细胞因子水平逐步增加^[28]。免疫功能下降导致肝硬化病人感染风险进一步增加,总体死亡率升高^[29]。

3.4 通过升高血脑屏障通透性引起炎症发生 血脑屏障是使中枢神经系统不受周围循环中炎症介质影响的重要生理屏障,对于大脑的稳态和正常功能至关重要。肝功能障碍引起的神经功能障碍和认知能力下降是血脑屏障通透性升高的结果^[30]。Braniste等^[4]研究显示无菌小鼠血脑屏障通透性增加,用产生短链脂肪酸的单一菌种处理后,无菌小鼠紧密连接相关蛋白中的膜整合蛋白 occludin 表达增加,血脑屏障通透性有所改善,证明了肠道菌群与血脑屏障的通透性有关。其中,丙酸盐通过CD14依赖性机制对TLR特异性途径具有抑制性,可防止血脑屏障受到内毒素的损害^[31];丁酸钠激活Wnt通路的信号传导,参与肠道生态失调小鼠血脑屏障中内皮细胞之间的修复^[32],二者水平的平衡是调节血脑屏障的通透性的关键。肠道微环境改变引起肠黏膜屏障受损,入血的内毒素导致血脑屏障的内皮细胞膜异常、内质网应激和线粒体损伤,直接损害内皮细胞,升高血脑屏障通透性^[33]。由于全身炎症的存在,肝性脑病病人可能出现通过血脑屏障的白细胞跨内皮迁移,加剧血脑屏障通透性的改变^[34]。Zhu等^[35]研究表明外周血中的CD4⁺T淋巴细胞和NK细胞可通过血脑屏障,参与海马内的炎症反应。此外,血脑屏障通透性升高,导致血浆中的炎症因子浸润大脑,如TNF- α , TNF- α 又可以诱导白细胞募集到中枢神经系统,进一步释放炎症因子,诱发神经炎症,导致病人出现神经精神异常^[36]。

4 通过调节肠道菌群治疗肝性脑病

4.1 药物治疗 益生菌制剂改善肠道屏障、调节免疫,在肝性脑病的治疗中发挥作用。乳酸杆菌和双歧杆菌通过抑制NF- κ B的活化和TNF- α 的表达,减少促炎因子的产生,减轻炎症反应^[37]。Wang等^[38]通过以 1×10^9 CFU/d鼠李糖杆菌LS-8连续10周灌胃高脂饮食小鼠,发现该实验组小鼠肠道中乳酸杆菌和双歧杆菌的数量增加,肠球菌和肠杆菌的数量减少,肠道内菌群生态恢复,血清内毒素水平显著下降。但肝硬化可引起肠道免疫缺陷、肠道通透性增加,摄入益生菌的病人可能会因乳酸杆菌移位而增加患腹膜炎的风险,需要进一步地研究来确定益生

菌在肝硬化病人中的安全性和有效性^[39]。

利福昔明被批准用于肝性脑病的治疗,通过抑制肠道中具有黏蛋白降解能力菌群的生长,如韦氏球菌属、链球菌属、嗜黏蛋白阿克曼菌等,降低肝性脑病病人的炎症反应,改善肠道的通透性和病人的认知障碍^[40]。TNP-2092作用于细菌的RNA聚合酶、DNA螺旋酶、拓扑异构酶IV, Yuan等^[41]对小鼠以6.67 mg/kg TNP-2092灌胃治疗7 d后检测小鼠的粪便菌群,证明TNP-2092抗菌谱与利福昔明相似,但其对革兰阴性菌的作用更强,同时对双歧杆菌的影响更小,在体外对产生脲酶的细菌也有杀灭作用^[42],且对于被测试的大多数菌株表现出了更低的最低抑菌浓度^[41]。这或许说明TNP-2092可用来治疗肝性脑病等肠道和肝脏相关的疾病。

4.2 粪菌移植 粪菌移植已经被证明可以改变肠道微生物的组成,减少氨的产生,增加短链脂肪酸、紧密链接蛋白的合成,减轻机体炎症状态,是治疗肝性脑病的潜在方法^[6]。Bajaj等^[43]对20例肝硬化病人以1:1的比例随机分组,实验组进行粪菌移植,对照组口服乳果糖和利福西明,对这20例病人进行了(12.9 $\pm$ 2.9)个月的随访。前5个月的随访表明,实验组毛螺菌科和瘤胃球菌科的相对丰度增加,血清IL-6和胆汁酸浓度下降,全身炎症环境改变,认知功能改善。后期随访结果显示实验组肠道菌群失调及认知障碍得到进一步改善,与对照组相比严重不良事件降低(2比8, $P=0.20$),肝性脑病复发率降低(0比6, $P=0.03$)^[44]。

目前粪菌移植只适用于治疗艰难梭菌感染,仅有少量的临床试验证明其对治疗肝性脑病有效,并且缺乏长期病人随访的数据,不良反应尚不明确。Defilipp等^[45]报道了1例丙肝肝硬化病人在接受粪菌移植后出现对多种抗生素耐药的菌血症,或许与粪便供体有关。由于肠道通透性增加、门体分流等因素,肝硬化晚期病人发生感染的风险更高。因此,在进行粪菌移植时需严格筛查粪便标本,并对其风险和疗效进行进一步的研究。

5 总结与展望

肝性脑病的发病机制高度复杂,中心位置仍是氨中毒学说。维持菌群的结构及丰度可降低肝性脑病的发病率,改善病人预后;通过调节肠道微生物生态来治疗肝性脑病逐渐受到重视。目前临床中益生菌制剂的应用范围最广,具有较好的临床应用价值。此外,人们逐渐意识到病毒、真菌在肝性脑病发病过程中的作用,了解不同病因肝硬化病人肠道微生物的改变有助于确定新的治疗靶点。

参考文献

- [1] CHANG MS, LIN YF, CHEN KF, et al. Predicting clinical outcomes of cirrhosis patients with hepatic encephalopathy from the fecal microbiome [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 8(2):301-318.
- [2] LIU R, KANG JD, SARTOR RB, et al. Neuroinflammation in murine cirrhosis is dependent on the gut microbiome and is attenuated by fecal transplant [J]. *Hepatology*, 2020, 71(2):611-626.
- [3] RASTELLI M, CANI PD, KNAUF C. The gut microbiome influences host endocrine functions [J]. *Endocrine Reviews*, 2019, 40(5):1271-1284.
- [4] BRANISTE V, AL-ASMAKH M, KOWAL C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(263):263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759.
- [5] KHAN HU, AAMIR K, JUSUF PR, et al. Lauric acid ameliorates lipopolysaccharide (LPS)-induced liver inflammation by mediating the TLR4/MyD88 pathway in Sprague Dawley (SD) rats [J]. *Life Sciences*, 2020, 265: 118750. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118750.
- [6] LANG S, DEMIR M, MARTIN A, et al. Intestinal virome signature associated with severity of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(5):1839-1852.
- [7] HSU CL, DUAN Y, FOUTS DE, et al. Intestinal virome and therapeutic potential of bacteriophages in liver disease [J]. *Hepatol*, 2021, 75(6):1465-1475.
- [8] TAORO-GONZALEZ L, ARENAS YM, CABRERA-PASTOR A, et al. Hyperammonemia alters membrane expression of GluA1 and GluA2 subunits of AMPA receptors in hippocampus by enhancing activation of the IL-1 receptor: underlying mechanisms [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):36.
- [9] IZQUIERDO-ALTAREJOS P, CABRERA-PASTOR A, GONZALEZ-KINGH, et al. Extracellular vesicles from hyperammonemic rats induce neuroinflammation and motor incoordination in control rats [J]. *Cells*, 2020, 9(3):572-589.
- [10] BALZANO T, ARENAS YM, DADSETAN S, et al. Sustained hyperammonemia induces TNF- α in Purkinje neurons by activating the TNFR1-NF- κ B pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):70.
- [11] SUN X, LV Y, HUANG L, et al. Pro-inflammatory cytokines serve as communicating molecules between the liver and brain for hepatic encephalopathy pathogenesis and Lycium barbarum polysaccharides protection [J]. *Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112357. DOI:10.1016/j.jep.2019.112357.
- [12] LABENZ C, TOENGES G, HUBER Y, et al. Raised serum interleukin-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2019, 50(10):1112-1119.
- [13] GAO J, WEI B, LIU M, et al. Endothelial p300 promotes portal hypertension and hepatic fibrosis through C-C motif chemokine ligand 2-mediated angiocrine signaling [J]. *Hepatology*, 2021, 73(6):2468-2483.
- [14] SONG H, TAN G, YANG Y, et al. Hepatitis B virus-induced imbalance of inflammatory and antiviral signaling by differential phosphorylation of STAT1 in human monocytes [J]. *Immunol*, 2019, 202(8):2266-2275.
- [15] KASSA Y, MILLION Y, GEDEFIE A, et al. Alteration of gut microbiota and its impact on immune response in patients with chronic HBV infection: a review [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14:2571-2578.
- [16] WU LL, HUANG TS, SHYU YC, et al. Gut microbiota in the innate immunity against hepatitis B virus - implication in age-dependent HBV clearance [J]. *Curr Opin Virol*, 2021, 49:194-202.
- [17] ACHARYA C, BAJAJ JS. Chronic liver diseases and the microbiome: translating our knowledge of gut microbiota to management of chronic liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(2):556-572.
- [18] ZHOU B, YUAN Y, ZHANG S, et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract [J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11:575.
- [19] JAYAKUMAR S, LOOMBA R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(2):144-158.
- [20] ZHAO M, ZHAO L, XIONG X, et al. TMAVA, a metabolite of intestinal microbes, is increased in plasma from patients with liver steatosis, inhibits γ -butyrobetaine hydroxylase, and exacerbates fatty liver in mice [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8):2266-2281.
- [21] RAI RP, LIU Y, IYER SS, et al. Blocking integrin α 4 β 7-mediated CD4 T cell recruitment to the intestine and liver protects mice from western diet-induced non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 73(5):1013-1022.
- [22] CHEN Z, RUAN J, LI D, et al. The role of intestinal bacteria and gut - brain axis in hepatic encephalopathy [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 10: 595759. DOI: 10.3389/fcimb.2020.595759.
- [23] BALZANO T, DADSETAN S, FORTEZA J, et al. Chronic hyperammonemia induces peripheral inflammation that leads to cognitive impairment in rats: Reversed by anti-TNF- α treatment [J]. *Hepatol*, 2020, 73(3):582-592.
- [24] SEPEHRINEZHAD A, ZARIFKAR A, NAMVAR G, et al. Astrocyte swelling in hepatic encephalopathy: molecular perspective of cytotoxic edema [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(4):559-578.
- [25] BERNARDES E, PETTERSEN VK, GUTIERREZ MW, et al. Intestinal fungi are causally implicated in microbiome assembly and immune development in mice [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1):2577.
- [26] MUÑOZ L, BORRERO MJ, ÚBEDA M, et al. Intestinal immune dysregulation driven by dysbiosis promotes barrier disruption and bacterial translocation in rats with cirrhosis. [J]. *Hepatology*, 2019, 70(3):925-938.
- [27] NIEHAUS CE, STRUNZ B, CORNILLET M, et al. MAIT cells are enriched and highly functional in ascites of patients with decompensated liver cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2020, 72(4):1378-1393.
- [28] RUESCHENBAUM S, CIESEK S, QUECK A, et al. Dysregulated adaptive immunity is an early event in liver cirrhosis preceding acute-on-chronic liver failure [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 534731. DOI:10.3389/fimmu.2020.534731.

- [29] YUAN LT, CHUAH SK, YANG SC, et al. Multiple bacterial infections increase the risk of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J/OL]. PLoS One, 2018, 13(5): e0197127. DOI: 10.1371/journal.pone.0197127.
- [30] VAIRAPPAN B, SUNDHAR M, SRINIVAS BH. Resveratrol restores neuronal tight junction proteins through correction of ammonia and inflammation in CCl4-induced cirrhotic mice [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(7): 4718-4729.
- [31] HOYLES L, SNELLING T, UMLAI UK, et al. Microbiome - host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood - brain barrier[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 55.
- [32] PARKER A, FONSECA S, CARDING SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health[J]. Gut Microbes, 2020, 11(2): 135-157.
- [33] DU H, WANG S. Omapiprant mitigates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and dysfunction of the integrity of the blood - brain barrier[J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11(24): 4262-4269.
- [34] SCHAEFER A, JOURNAUX M, MOURABIT HE, et al. A systemic mechanism of increased transendothelial migration of leukocytes through the blood-brain barrier in hepatic encephalopathy [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 46(3): 101801. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101801.
- [35] ZHU H, LIU W, FANG H. Inflammation caused by peripheral immune cells across into injured mouse blood brain barrier can worsen postoperative cognitive dysfunction induced by isoflurane [J]. BMC Cell Biol, 2018, 19(1): 23.
- [36] HUANG X, HUSSAIN B, CHANG J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms [J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(1): 36-47.
- [37] KIM HI, KIM JK, KIM JY, et al. Lactobacillus plantarum LC27 and Bifidobacterium longum LC67 simultaneously alleviate high-fat diet-induced colitis, endotoxemia, liver steatosis, and obesity in mice[J]. Nutr Res, 2019, 67: 78-89.
- [38] WANG T, YAN H, LU Y, et al. Anti-obesity effect of lactobacillus rhamnosus LS-8 and Lactobacillus crustorum MN047 on high-fat and high-fructose diet mice base on inflammatory response alleviation and gut microbiota regulation. [J]. European Journal of Nutrition, 2020, 59(6): 2709-2728.
- [39] RAMACHANDRAN L, DONTARAJU VS, PATEL K. Lactobacillus-associated spontaneous bacterial peritonitis in a liver cirrhosis patient on probiotics[J/OL]. Cureus, 2020, 12(12): e11896. DOI: 10.7759/cureus.11896.
- [40] PATEL V, LEE S, MCPHAIL M, et al. Rifaximin reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial - sciencedirect [J]. Journal of Hepatology, 2022, 76(2): 332-342.
- [41] YUAN Y, WANG X, XU X, et al. Evaluation of a dual-acting antibacterial agent, tnp-2092, on gut microbiota and potential application in the treatment of gastrointestinal and liver disorders [J]. ACS Infectious Diseases, 2020, 6(5): 820-831.
- [42] WANG B, ZHAO QY, YIN WZ, et al. In-vitro characterisation of a novel antimicrobial agent, TNP-2092, against Helicobacter pylori clinical isolates[J]. Swiss Med Wkly, 2018, 148: w14630. DOI: 10.4414/smw.2018.14630.
- [43] BAJAJ JS, SALZMAN N, ACHARYA C, et al. Microbial functional change is linked with clinical outcomes after capsular fecal transplant in cirrhosis[J/OL]. JCI Insight, 2019, 4(24): e133410. DOI: 10.1172/jci.insight.133410.
- [44] BAJAJ JS, FAGAN A, GAVIS EA, et al. Long-term outcomes of fecal microbiota transplantation in patients with cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1921-1923.
- [45] DEFILIPP Z, BLOOM PP, SOTO MT, et al. Drug-resistant E. coli bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant [J]. N Engl J Med, 2019, 381(21): 2043-2050.

(收稿日期: 2022-01-03, 修回日期: 2022-02-09)

引用本文: 李晶晶, 孙文军. 基于文献数据挖掘探析中药治疗血管性痴呆的用药规律[J]. 安徽医药, 2023, 27(6): 1077-1082. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.005.

◇ 药学研究 ◇



基于文献数据挖掘探析中药治疗血管性痴呆的用药规律

李晶晶, 孙文军

作者单位: 北京中医药大学第三附属医院脑病科, 北京 100020

通信作者: 孙文军, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中医药防治神经精神疾病, Email: doctorsunwenjun@126.com

基金项目: 北京中医药大学重点攻关课题(2020-JYB-ZDGG-144-2); 北京中医药大学重点攻关项目(2020-JYB-ZDGG-144);

北京藏医院“心脑血管临床和民族医技法传承及新药开发研究”之子课题(2016ZYY-SY01); 中国民族医药学会

课题(2019KYXM-M105-141); 中国民族医药学会课题(2019KYXM-Z1148-142); 中国卒中学会课题(2021ZGZZXH-

156); 首发科研专项(2022-2-7035)

摘要: **目的** 采取数据挖掘方法, 探析中药治疗血管性痴呆(VaD)的组方配伍规律。**方法** 收集中国知网、维普数据库、PubMed等数据库自建库日至2022年3月1日中关于中医或中西医结合治疗VaD的临床研究中的内服处方, 建立VaD方剂数据库, 并运用频次及使用剂量统计、聚类分析、关联规则等方法, 探索组方配伍规律。**结果** 共纳入302篇文献, 涉及内服方剂334首, 中药185味, 得到频次≥40的中药29味。挖掘出核心中药为石菖蒲、川芎、远志、熟地黄、黄芪。得到熟地黄-肉苁蓉、远志-