郑喻丰, 刘咸筠, 姜雯, 等. 天麻苷元对四氯化碳诱导的急性肝损伤小鼠的保护作用及机制 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(18): 496−506. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080150

ZHENG Yufeng, LIU Xianjun, JIANG Wen, et al. Protective Effect and Mechanism of Gastrodigenin on Carbon Tetrachloride-induced Acute Liver Injury in Mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(18): 496−506. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080150

· 食品营养与健康功效 ·

天麻苷元对四氯化碳诱导的急性肝损伤小鼠的保护作用及机制

郑喻丰[1], 刘咸筠[2], 姜　雯[1], 柳　越[2], 孟祥龙[3], 李占东[2], 柳英奇[2], 杨艺婷[2], 李　皓[2,*]

（1.长春工业大学化学与生命科学学院, 吉林长春 130012;
2.吉林工程技术师范学院生物与食品工程学院, 吉林长春 130052;
3.吉林大学第三医院消化内科, 吉林长春 130031）

摘　要: 目的：本研究旨在探讨天麻苷元（Gastrodigenin，p-hydroxybenzyl alcohol，HBA）对四氯化碳（carbon tetrachloride，CCl_4）所致急性肝损伤（Acute liver injury，ALI）的预防保护作用及其对肠道菌群的调节作用并探索其保护机制。方法：建立 CCl_4 诱导的 ALI 小鼠模型，于造模前 7 d 给予不同剂量的 HBA（18、36、72 mg/kg/d）。检测指标包括：血清中谷丙转氨酶（Alanine aminotrans-ferase，ALT）、谷草转氨酶（Aspartate transaminase，AST）活性，肝脏中超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶（Catalase，CAT）的活性，以及丙二醛（Malondialdehyde，MDA）含量，肝脏组织病理学检查；ELISA 检测血清中炎症因子的含量，qPCR 和 Western Blot 检测肝脏组织中炎症因子的表达水平。并基于盲肠内容物采用 16S rRNA 测序技术分析各组小鼠肠道菌群组成。结果：与模型组相比，低、中、高剂量的 HBA 干预对 CCl_4 所致的 ALI 小鼠的保护作用具有剂量依赖性，高剂量的 HBA 能降低小鼠血清 ALT（P<0.01）、AST（P<0.0001）水平及肝组织中 MDA（P<0.001）含量，提升 SOD（P<0.05）和 CAT（P<0.001）活性，降低血清及肝脏中炎症因子水平。此外，可有效缓解小鼠的体重下降（P<0.001）及肝组织肿胀与脂肪变性，对 ALI 小鼠肝保护作用最佳，故选取高剂量 HBA 组进行 16S rRNA 测序分析。肠道菌群分析显示：CCl_4 诱导使肠道菌群的物种丰度改变；高剂量的 HBA 干预可有效缓解物种丰度降低，在属水平上改善菌群结构，促进有益菌 *Alistipes* 的增殖，抑制有害菌 *Helicobacter* 的定植。结论：本研究证实 HBA 对 ALI 小鼠具有显著保护作用，其机制可能与增强机体抗氧化能力、抑制炎症反应及调节肠道菌群有关。

关键词: 天麻苷元, 急性肝损伤, 肠道菌群, 炎症反应, 氧化应激

中图分类号: TS201.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)18−0496−11

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080150

本文网刊:

Protective Effect and Mechanism of Gastrodigenin on Carbon Tetrachloride-induced Acute Liver Injury in Mice

ZHENG Yufeng[1], LIU Xianjun[2], JIANG Wen[1], LIU Yue[2], MENG Xianglong[3], LI Zhandong[2], LIU Yingqi[2], YANG Yiting[2], LI Hao[2,*]

（1.College of Chemistry and Life Sciences, Changchun University of Technology, Changchun 130012, China;
2.College of Biological and Food Engineering, Jilin Engineering Normal University, Changchun 130052, China;
3.Department of Gastroenterology, The Third Hospital, Jilin University, Changchun 130031, China）

Abstract: Objectives: This study aimed to investigate the preventive and protective effects of gastrodigenin (p-hydroxybenzyl alcohol, HBA) on acute liver injury (ALI) induced by carbon tetrachloride (CCl_4) as well as its regulatory effect on

收稿日期: 2025−08−13

基金项目: 吉林省科技厅重点研发项目（20220202088NC）。

作者简介: 郑喻丰（2001−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 分子营养, E-mail: 2413714282@qq.com。

*** 通信作者:** 李皓（1967−）, 男, 博士, 教授, 研究方向: 分子营养, E-mail: lihao@jlenu.edu.cn。

intestinal flora, and to explore its underlying protective mechanism. Methods: A mouse model of ALI induced by CCl_4 was established, and mice were administered different doses of HBA (18, 36, and 72 mg/kg/d) 7 days prior to model induction. The detection indicators included: The activities of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate transaminase (AST), the activities of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT), the liver content of malondialdehyde (MDA), and histopathological examination of liver tissue. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum levels of inflammatory factors, while quantitative polymerase chain reaction (qPCR) and Western Blot were employed to determine the expression levels of inflammatory factors in liver tissue. Additionally, 16S rRNA sequencing technology was applied to analyze the intestinal microbiota composition of in mice based on cecal contents. Results: Compared with the model group, low-, medium-, and high-dose HBA intervention showed protective effedts on CCl_4-induced ALI mice in a dose-dependent manner. High-dose HBA significantly reduced the serum levels of ALT (P<0.01) and AST (P<0.0001), as well as the hepatic content of MDA (P<0.001) in mice. It also increased the activities of SOD (P<0.05) and CAT (P<0.001) and decreased the serum levels of inflammatory factors in both serum and liver. In addition, it could effectively alleviated weight loss (P<0.001), liver tissue swelling, and steatosis in mice, and exerted the optimal hepatoprotective effect on ALI mice. Therefore, the high-dose HBA group was selected for 16S rRNA sequencing analysis. Intestinal microbiota analysis revealed that CCl_4 induction altered the species richness of intestinal microbiota. High-dose HBA intervention effectively mitigated the reduction in species richness, improved the microbiota structure at the genus level, promoted the proliferation of the beneficial bacterium *Alistipes*, and inhibited the colonization of the harmful bacterium *Helicobacter*. Conclusion: This study confirms that HBA exerts significant protective effects on ALI mice, potentially through enhancing the body's antioxidant capacity, inhibiting inflammatory responses, and modulating the intestinal microbiota.

Key words: gastrodigenin; acute liver injury; gut microbiota; inflammatory response; oxidative stress

急性肝损伤(Acute liver injury, ALI)是一种临床常见, 由多种诱因造成的肝脏在短期内病理性损伤的过程[1]。轻微的 ALI 可通过肝细胞增殖进行自身修复, 而肝脏持续性受到损伤得不到救治, 严重会演变成肝硬化甚至是肝癌[2−3]。有相关数据表明肝脏疾病每年可导致 200 万人死亡, 占全球总死亡人数的 4%, 死亡原因主要由肝硬化并发症和肝细胞癌导致, 基于 ALI 的诱因和发病机制的复杂性, 目前临床治疗难以兼顾全面, 存在现有治疗药物针对性窄、匮乏的明显短板[4−5]。四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)因其亲肝毒性及所导致的肝损伤在病理表现上与人类肝脏疾病高度相似, 被广泛用于构建 ALI 模型[6−7]。有研究表明, 中药的活性成分可使给药组小鼠肝脏损伤呈剂量依赖性恢复, 证实其在肝损伤防治中取得的显著成效[8]。同时有研究证实肝损伤的发病机制与活性氧生成所导致的氧化应激及促炎细胞因子激活、分泌所引发的炎症反应密切相关[9]。复方中药方剂可通过改善血清及肝组织中抗氧化酶活性以减轻氧化应激, 降低 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平以抑制炎症反应对肝损伤具有保护作用[10]。由此可见, 抑制氧化应激与调控炎症反应是保护肝脏免受损伤的重要作用方式之一。

天麻苷元(Gastrodigenin, p-hydroxybenzyl alcohol, HBA)化学名为对羟基苯甲醇, 为天麻中提取出的有效成分, 是天麻中另一活性成分天麻素的代谢产物[11]。可通过阻断阿尔茨海默病小鼠血清中炎症因子含量的上升起到抗炎功能, 在抗惊厥研究中, 清除与过氧化效应有关的自由基[12−13], 具有显著的抗炎和抗氧化的功效。天麻素对肝损伤具有保护作用, 可在肝、脑组织匀浆中被代谢为天麻苷元[14]。因此 HBA 可能经天麻素于肝脏中代谢进而参与肝损伤保护过程, 已有研究表明 HBA 通过 Nrf2/HO-1 信号通路发挥降脂和抗氧化双重功效进而改善非酒精性脂肪肝[15], 但当前国内外研究中, 针对 HBA 对其他类型肝损伤的直接干预效果及具体作用机制仍鲜见报道。近年来, 越来越多的研究表明肠道菌群与 ALI 密切相关。而肠道与肝脏间由遗传、饮食和环境因素介导的双向作用为肠-肝轴, 为探究肝损伤的调控机制提供了研究方向[16]。肠道菌群失衡可通过改变肠道通透性, 促进微生物代谢物、毒素释放进而导致肝损伤, 而相关研究证实 HBA 能调节肠道菌群结构, 保护肠道黏膜屏障, 减少血清促炎因子的释放[12,17]。

本研究旨在观察 HBA 在 CCl_4 诱导的 ALI 小鼠模型中的肝脏保护作用, 同时探讨其是否通过调控氧化应激、抑制炎症反应以减轻肝损伤, 以及调节肠道菌群平衡以改善肠-肝轴稳态发挥作用, 为深入研究 HBA 护肝及促进肠道健康功效的相关机制研究奠定理论基础。

1　材料与方法

1.1　材料与仪器

SPF 级雄性昆明小鼠　30 只, 5 周龄, 体重 20±2 g, 辽宁长生生物技术股份有限公司, 许可证编号: SCXK(辽)2020-0001; HBA(99.34%)　MCE 公司; CCl_4、橄榄油、1% 羧甲基纤维素溶液　上海源叶生物科技有限公司; 谷草转氨酶(Aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(Alanine aminotrans-ferase, ALT)测试盒　南京建成生物工程研究所; BCA 蛋白浓度测定试剂盒、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活性检测试剂盒、过氧化氢酶(Catalase, CAT)检测试剂盒、丙二醛(Malondialdehyde,

MDA)检测试剂盒、三色预染蛋白质分子量标准(8~180 kDa)、PAGE 凝胶快速制备试剂盒(10%)、5×SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液、Hifair® III 1st Strand cDNA Synthesis SuperMix for qPCR(gDNA digester plus)、10×TBST 缓冲液、10×快速转膜液、Hieff® qPCR SYBR Green Master Mix(No Rox)、TRIeasy® LS Total RNA Extraction Reagent 液体总 RNA 提取试剂　上海翌圣生物科技有限公司; TNF-α、IL-6、IL-1β 酶联免疫吸附试剂盒(ELISA)　杭州华安生物技术有限公司; 无水乙醇、氯仿、异丙醇(AR)　国药集团化学试剂有限公司; GAPDH、TNF-α、IL-6、IL-1β 引物　通用生物(安徽)股份有限公司; 蛋白提取用细胞裂解液、PMSF　上海碧云天生物技术有限公司; ECL 显影剂　上海天能科技有限公司; TNF-α、IL-6、IL-1β 兔一抗　杭州华安生物技术有限公司; β-actin 鼠一抗、山羊二抗　proteintech 公司; SDS-PAGE 快速电泳液(Tris-Gly, 10×)　北京索莱宝科技有限公司; 0.22 μm pvdf 膜　Millipour。

500 g/0.001 B 电子天平　宁波市鄞州群安实验仪器有限公司; YT-101H 脱色摇床　上海精其仪器有限公司; IVC-Ⅱ型独立送风隔离笼具　苏州市冯氏实验动物设备有限公司; MK-10 干式恒温器　杭州奥盛仪器有限公司; DW-HL680 超低温冷冻储存箱　中科美菱低温科技股份有限公司; TC1000-G PCR 梯度基因扩增仪　大龙兴创实验仪器(北京)股份公司; SPARK多功能酶标仪　帝肯奥地利有限责任公司; Tanon-4600SF 全自动化学发光图像分析系统　上海天能科技有限公司; DYY-6C 型电泳仪电源　北京六一生物科技有限公司; NanoPhotometer N50 Touch IMPLEN GMBH; qTOWER 2.2 荧光定量 PCR　耶拿分析仪器(北京)有限公司。

1.2　实验方法

1.2.1　建立 ALI 小鼠模型　30 只 5 周龄 SPF 级雄性昆明小鼠, 经吉林工程技术师范学院伦理委员会批准(批准号: 2024SY11001), 进行适应性喂养 7 d 后将其随机分成 5 组, 分别为正常对照组(Control 组)、ALI 模型组(Model 组)、HBA 低剂量组(HBA-L, 18 mg/kg)、HBA 中剂量组(HBA-M, 36 mg/kg)、HBA 高剂量组(HBA-H, 72 mg/kg), 每组 6 只, 前 7 d 处理中, Control 组和 Model 组每天灌胃 1% 羧甲基纤维素溶液, 其余三组每天灌胃相应受试物, 每组小鼠灌胃体积为 0.01 mL/g[18−19]。第 7 d 最后一次灌胃 1 h 后除 Control 组外其他组腹腔注射 0.9% CCl_4 橄榄油溶液[20−21], Control 组腹腔注射相同剂量的橄榄油, 禁食 24 h 后处死小鼠取样本用于后续实验。本实验研究中涉及的所有实验动物的饲养均按照国家实验动物福利指南及实验动物伦理规范进行。

1.2.2　样品收集　小鼠禁食 24 h 后无菌条件下采集各组小鼠新鲜的盲肠内容物; 内眦静脉丛取血, 全血室温静置 1 h, 2500 r/min 离心 10 min, 分离血清; 取肝组织, 部分肝脏采用 4% 多聚甲醛固定, 进行病理学检测, 其余肝组织采用预冷生理盐水清洗后, 将获取的样品均冻存于−80 ℃ 冰箱, 备用。

1.2.3　体质量变化、肝脏大体观察及肝脏指数测定　实验过程中记录小鼠给药前及各天体质量, 以给药前体质量归一化, 计算其体重变化率。解剖得到小鼠肝脏进行大体观察并称量计算肝脏指数:

$$\text{肝脏指数}=\frac{\text{肝脏质量}}{\text{小鼠体质量}}\times 100$$

1.2.4　肝组织形态学检测　小鼠肝脏组织经固定、脱水、浸蜡、包埋处理制备为病理切片, 将切片厚度标准设定为 5 μm。切片经二甲苯脱蜡后, 采用 H&E 染色对小鼠肝脏组织切片进行染色, 最终利用光学显微镜观察肝脏组织的病理变化。

1.2.5　生化指标检测　应用试剂盒检测血清中 ALT、AST 的活性, 实验按照试剂盒说明书进行。解剖小鼠取得部分肝脏样品, 称取 0.1 g, 按 1∶9 体积比加入提前预冷的生理盐水, 冰水浴中充分研磨, 匀浆结束后离心吸取上清液(4 ℃, 3000 r/min, 15 min), 用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度, 按照试剂盒说明书测定肝脏组织中 SOD、CAT 活性及 MDA 的含量。

1.2.6　炎症因子检测分析

1.2.6.1　血清炎症因子　采用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清中 TNF-α、IL-6、IL-1β 含量, 实验步骤按照试剂盒方法进行。

1.2.6.2　肝脏炎症因子 mRNA 表达　qPCR 法检测肝脏炎症因子 mRNA 的表达水平, 使用 Trizol 试剂从肝组织中提取 RNA, 逆转录合成 cDNA。使用 SYBR Green PCR Master Mix 进行实时荧光定量 PCR, 以 20 μL 的总体积, 检测计算各组 mRNA TNF-α、IL-6、IL-1β 相对于 GAPDH 的表达量, 引物序列见表 1, 基因的相对表达水平通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算。

表 1　引物序列
Table 1　Primer sequences

基因名称	上游引物(5 →3')	下游引物(5' → 3')
TNF-α	GGGCCATAGAACT GATGAGAGGG	TCCAGAACTCCAGGCGGT
IL-6	TTGTATGAACAACGA TGATGCACT	TGTTCTTCATGTACTC CAGGTAGC
IL-1β	GTAGTGCAGTTGTCTA ATGGGAACG	GCTACCTGTGTCTTTC CCGTGGA
GAPDH	GCATTGCTGACAATCT TGAGTGAG	TGTCTTCACCACCAT GGAGAAG

1.2.6.3　肝脏炎症因子蛋白表达　WB 检测肝脏中炎症因子的表达, 先提取肝组织中的蛋白, 并通过 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测得蛋白浓度。每孔上样 20 μg 蛋白后进行电泳, 以将等量的蛋白质提取物分

离到 10% 聚丙烯酰胺凝胶上并转移至 PVDF 膜。在将非特异性结合位点进行阻断后，将膜与 IL-6 抗体（1∶2000）、IL-1β 抗体（1∶2000）、TNF-α 抗体（1∶2000）、β-actin（1∶10000）4 ℃ 孵育过夜。TBST 清洗 5 min，重复 3 次后，二抗室温孵育 1 h，TBST 清洗 5 min、3 次后用 ECL 显影液在凝胶成像系统中进行显影。

1.2.7　肠道菌群检测及分析　以小鼠盲肠内容物为检测样本，提取样本的 DNA，测序委托北京诺禾致源科技股份有限公司，基于 Illumina NovaSeq 平台的 16S rRNA 高通量测序方法，分析肠道微生物群落的组成。以 16S rDNA 基因高变区 V3~V4 区为引物进行 PCR 扩增，利用 Illumina Ⅱ 文库制备试剂盒进行文库构建，包括末端修复、加 A 尾和接头连接，文库质量通过琼脂糖凝胶电泳进行检测和验证。经过适当的定量后，文库被加载到 Illumina NovaSeq 测序平台进行高通量双端测序。测序数据经过质量控制后，得到相应的 ASVs 结果序列，对各代表序列做物种注释，获取物种信息及基于物种的丰度分布；同时通过丰度分析、Alpha 多样性计算、Venn 图分析等掌握样本内物种丰富度与均匀度；经多序列比对构建系统发育树，搭配 PCoA、NMDS 等降维分析及样本聚类树探究群落结构差异；采用 LEfSe 等方法检验分组样本物种组成与群落结构的差异显著性；并关联功能数据库，借助 Tax4Fun 等软件完成微生物群落功能预测分析。采用 16S rRNA 测序技术分析各组小鼠肠道菌群组成，揭示 HBA 对 CCl_4 诱导的小鼠 ALI 肠道菌群的影响。

1.3　数据处理

利用 Prism 软件（10.1.2 版）将各组间的统计学差异进行单因素方差分析验证，量化的实验数据用均数±标准差（SD）表示，当总体 F 检验结果显著时（P<0.05），采用 LSD 法进行事后比较，以确定显著性成对差异的具体位置。

2　结果与分析

2.1　HBA 对 ALI 小鼠体重、肝脏状态、病理变化及指数的影响

观察图 1（A）小鼠肝脏发现：Control 组小鼠肝脏颜色正常且表面光滑无异常；Model 组小鼠肝脏表面呈颗粒感且暗淡无光；HBA 给药组小鼠随着给药剂量增加，其肝脏表面有光泽且颜色偏亮同时颗粒感较弱，HBA 可具有恢复肝脏大体形态使其趋于正常的作用。由图 1（B）可知，各组在前 7 d 内的体重变化相似，各组间体重变化率无显著差异。注射 CCl_4 并禁食处理后相较于 Control 组，Model 组体重极其显著下降（P<0.0001），给药组相较于 Model 组呈剂量依赖性的上升。由图 1（C）可知，Model 组的

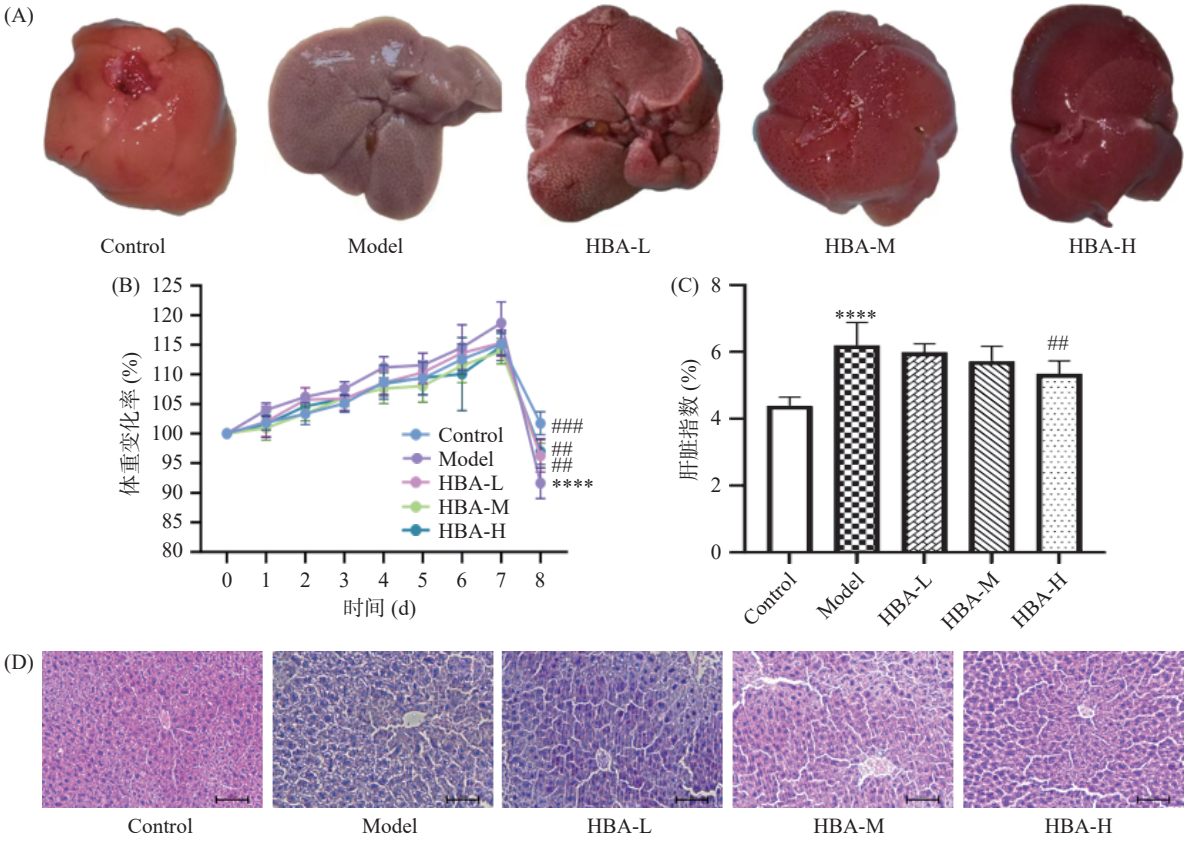


图 1　HBA 对 ALI 小鼠体重、肝脏状态、肝脏指数及病理结构的影响（n=6）

Fig.1　Effects of HBA on body weight, liver status, liver index and pathological structure in ALI mice (n=6)

注：（A）肝脏总体图像；（B）体重变化率；（C）肝脏指数；（D）肝组织病理学结果（200×，100 μm）；与 Control 组相比，****P<0.0001，***P<0.001，**P<0.01，*P<0.05；与 Model 组比较，####P<0.0001，###P<0.001，##P<0.01，#P<0.05，图 2~图 6 同。

肝脏指数较 Control 组极其显著升高(P<0.0001)，在三组给药组中，其中 HBA-H 组相比于 Model 组极显著下降(P<0.01)。从图 1(D)中可以发现 Control 组小鼠肝小叶结构完整、清晰可见，肝细胞大小一致，围绕中央静脉区域呈放射状排列。Model 组小鼠表现出中央静脉周围有明显的炎细胞浸润和大面积细胞坏死。而经 HBA 预处理的肝损伤小鼠切片可以观察到，HBA 处理明显降低肝脏组织的损伤面积、细胞坏死和炎细胞浸润的发生情况。结果表明，HBA 可从肝脏大体形态、体重维持、肝脏指数调节及肝组织病理损伤多方面进行恢复，对 CCl_4 诱导的小鼠肝损伤发挥保护作用。

2.2　HBA 对 ALI 小鼠生化指标影响

如图 2 所示，与 Control 组相比，Model 组的 AST、ALT 活力及 MDA 含量升高具有极其显著性(P<0.0001)，HBA-L、HBA-M、HBA-H 组的 AST、ALT 活力及 MDA 含量与 Model 组相比均呈降低趋势，呈现剂量依赖性，其中 HBA-H 组的保护效果最显著。如图 2(C)、图 2(E)所示，与 Control 组相比，Model 组的 SOD(P<0.001)、CAT(P<0.0001)活力极其显著降低。与 Model 组相比，HBA-L、HBA-M、HBA-H 组的肝脏 SOD、CAT 活力上升，呈现剂量依赖性，HBA-M、HBA-H 组的 SOD 活力均具有显著性差异(P<0.05)。分析三组给药组中 CAT 活力发现，HBA-L、HBA-M 组相较于 Model 组具有显著性差异(P<0.05)，HBA-H 组具有极其显著性差异(P<0.001)，结果表明给药 HBA 可抑制 CCl_4 诱导 ALI 小鼠血清中 AST、ALT 活力升高，能够起到一定护肝作用，同时 HBA 能升高肝脏中 SOD、CAT 活力并降低 MDA 含量，表明 HBA 对 ALI 具有抗氧化活性。

2.3　HBA 对 ALI 小鼠炎症反应的影响

2.3.1　血清和肝脏中炎症因子水平　肝损伤的过程诱导 TNF-α、IL-1β、IL-6 等促炎细胞因子和趋化因子的释放，诱发炎症反应。如图 3(A)~图 3(C) ELISA 结果分析所示，经 CCl_4 腹腔注射处理后，与 Control 组相比，Model 组血清中 TNF-α、IL-1β、IL-6 三种炎症因子的含量升高且均具有极其显著性(P<0.0001)。与 Model 组相比，三组给药处理组的炎症因子剂量呈现依赖性，其中 HBA-H 均降低 TNF-α(P<0.0001)、IL-1β(P<0.001)、IL-6(P<0.001)的水平。血液是全身循环体液，血清中炎症因子水平可直接体现炎症反应的强弱，结果表明 HBA 处理可剂量依赖性降低 ALI 小鼠炎症因子水平。如图 3(D)~图 3(F)所示，相较于 Model 组，在三个剂量给药组中 TNF-α、IL-1β、IL-6 的相对表达量均降低，炎症因子 mRNA 表达和 ELISA 结果分析具有相同趋势。结果证实，Model 组诱导肝脏炎症因子 mRNA 的高表达，而 HBA 的干预可有效抑制这一现象，表明 HBA 具有抗炎潜力。

2.3.2　肝脏中炎症因子蛋白表达水平　如图 4(A)~

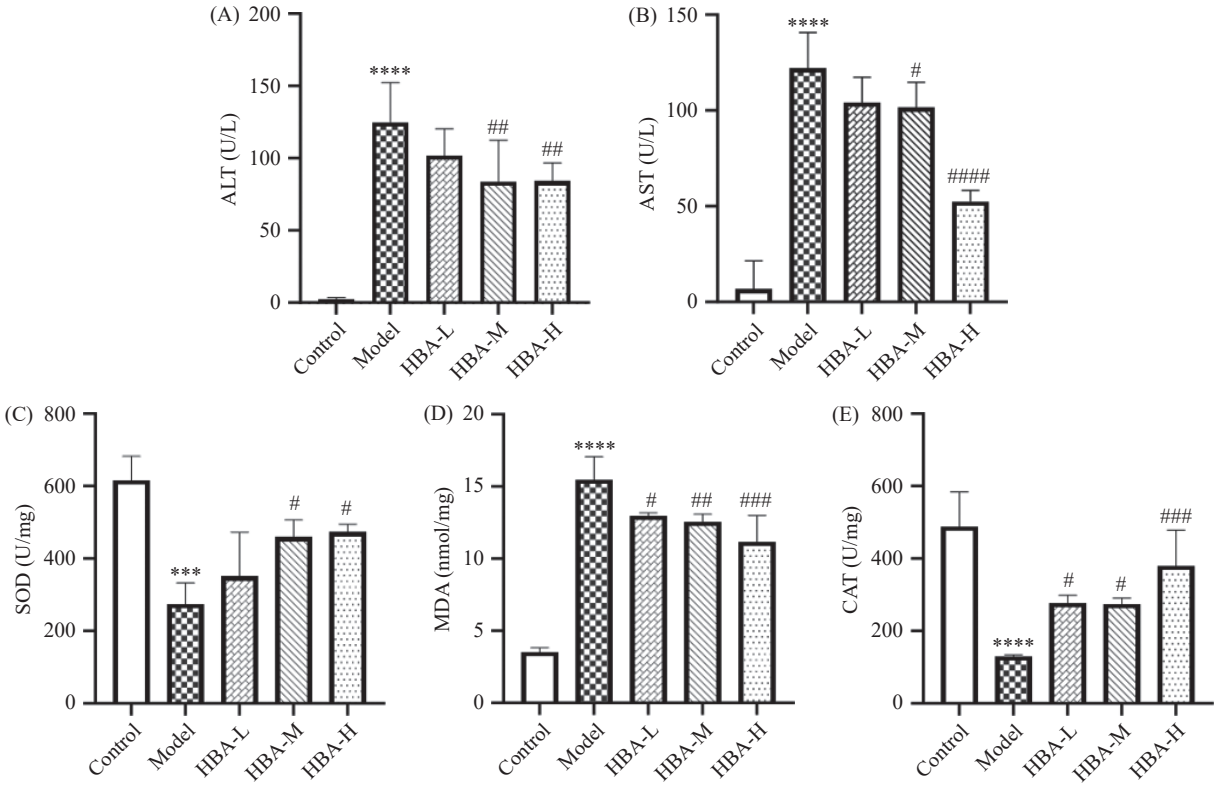


图 2　HBA 对 ALI 小鼠血清中 ALT、AST 及肝脏中 SOD、MDA、CAT 的影响

Fig.2　Effects of HBA on ALT, AST in serum and SOD, MDA, CAT in liver of ALI mice

注：(A)血清 ALT 活力；(B)血清 AST 活力；(C)肝脏 SOD 活力；(D)肝脏 MDA 含量；(E)肝脏 CAT 活力。

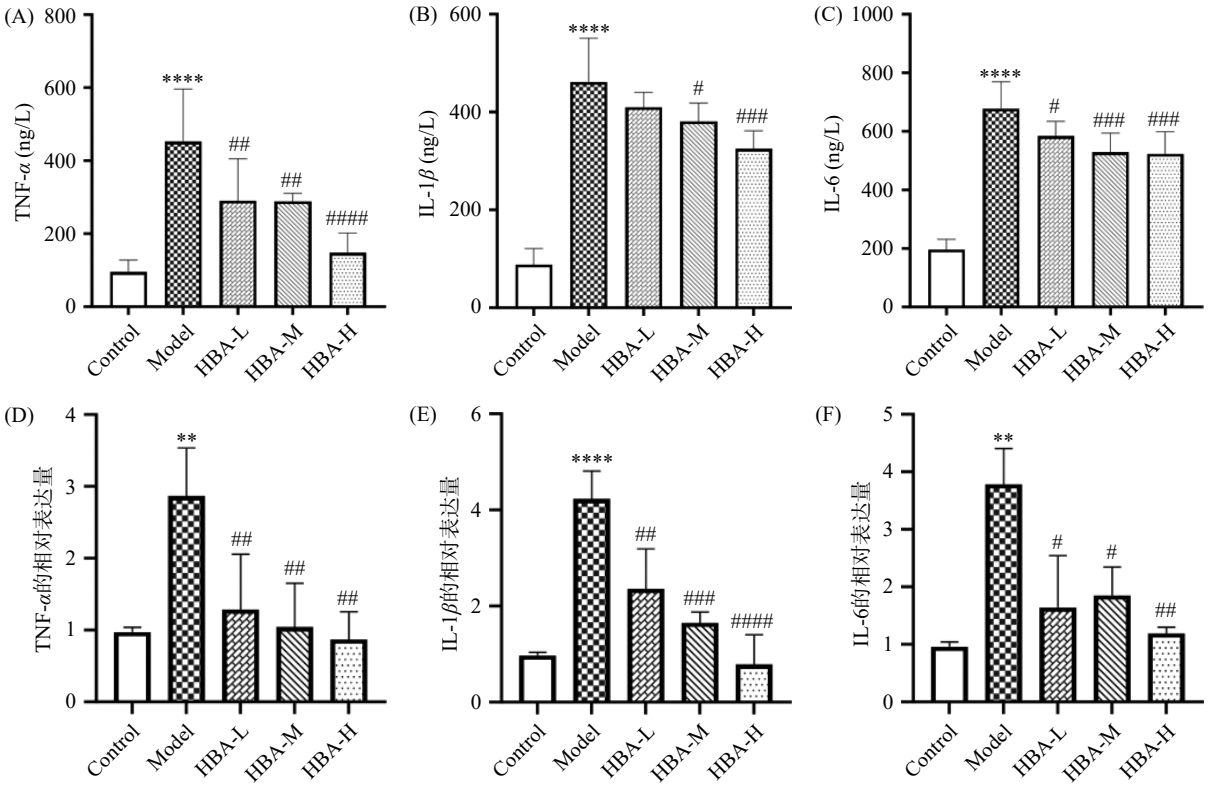


图 3　HBA 对 ALI 小鼠血清和肝脏中炎症因子和活性的检测

Fig.3　Detection of inflammatory factors and activity in serum and liver of ALI mice by HBA

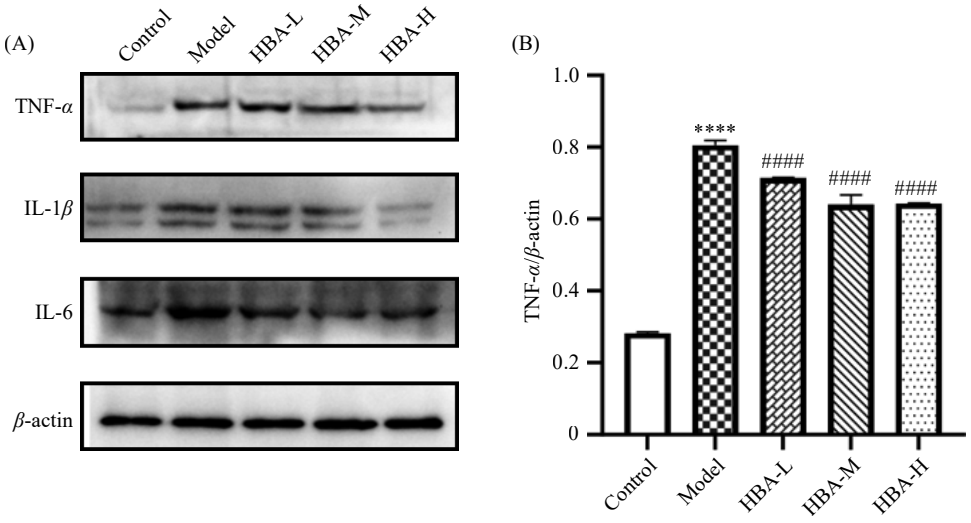
注：(A)血清 TNF-α 含量；(B)血清 IL-1β 含量；(C)血清 IL-6 含量；(D)肝脏 TNF-α 的相对表达量；(E)肝脏 IL-1β 的相对表达量；(F)肝脏 IL-6 的相对表达量。

图 4(D)所示，与 Control 组相比，Model 组中 TNF-α、IL-1β 以及 IL-6 的蛋白质表达水平极其显著提高（P<0.0001）。HBA 给药组中肝脏的 TNF-α 和 IL-1β 以及 IL-6 的蛋白质表达量降低。其中 TNF-α、IL-1β 的表达在三组给药中呈剂量依赖性降低，HBA-H 组中 TNF-α、IL-1β 的表达相比于 Model 组极其显著下降（P<0.0001）；IL-6 在三个给药组的表达中，HBA-M 组表达量最低（P<0.001），表明该剂量下保护效果最明显。实验表明，CCl_4 诱导 ALI 引发的炎症反应可被 HBA 有效抑制。其中，HBA 抑制 TNF-α 和 IL-1β 的蛋白表达呈现出剂量依赖性，通过抗炎功能发挥保肝作用。

2.4　HBA 对 ALI 小鼠肠道菌群的影响

根据实验结果确定 HBA 对 CCl_4 诱导的 ALI 小鼠的肝保护效果具有剂量依赖性，HBA-H 给药组的保护效果最佳，则选取 Control 组、Model 组和 HBA-H 组的小鼠盲肠内容物为实验对象确定 HBA 对 ALI 小鼠肠道菌群的影响。

2.4.1　肠道微生物群落多样性分析　Alpha 多样性是反映物种丰富度和均匀度的综合指标，如图 5(A)~图 5(D)所示，相较于 Control 组，Model 组中 Pielou_e 指数具有显著性差异（P<0.05），Observed_features 指



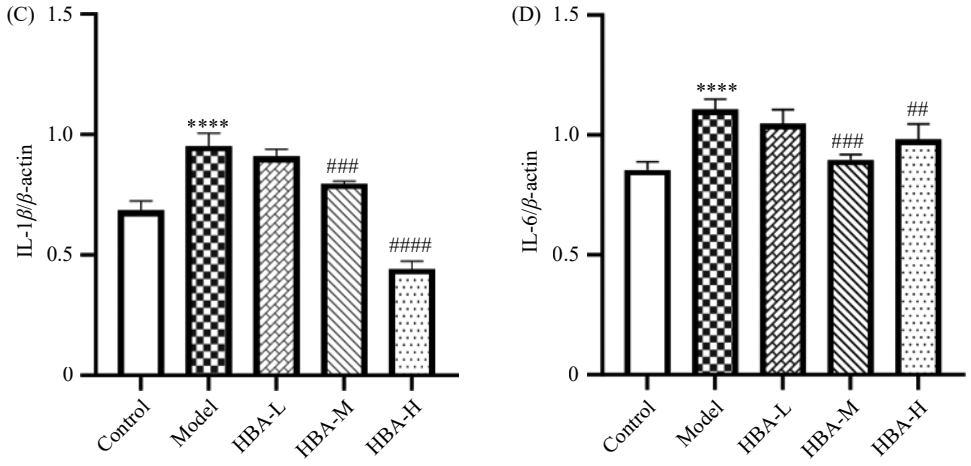


图 4 HBA 对 ALI 小鼠肝脏中炎症因子蛋白表达的检测

Fig.4 Detection of the effect of HBA on the protein expression of inflammatory factors in the liver of ALI mice

数差异极其显著(P<0.001)以及 Chao1 指数具有极其显著性差异(P<0.0001), ALI 小鼠肠道内的微生物丰富度被破坏, 致使菌群失调。HBA-H 组小鼠肠道微生物群落的丰富度和多样性变化及均匀度均有所升高。由图 5(E)可知物种多样性曲线趋于平缓且检测覆盖率接近饱和, 当前测序深度已覆盖绝大部分物种。由图 5(F)可知, 在分析初期, 新物种的发现频率显著提升, 物种总数呈现快速上升趋势; 当样本量积累至一定阈值后物种增长速率明显减缓, 曲线逐渐趋于平缓并进入平台期。当前样本量已足以覆盖肠道菌群的主要物种组成, 能够较为全面地反映其物种丰富度。

β 多样性分析用来评估微生物群落间的差异, 如图 5(G)所示, Model 组的物种多样性与 Control 组

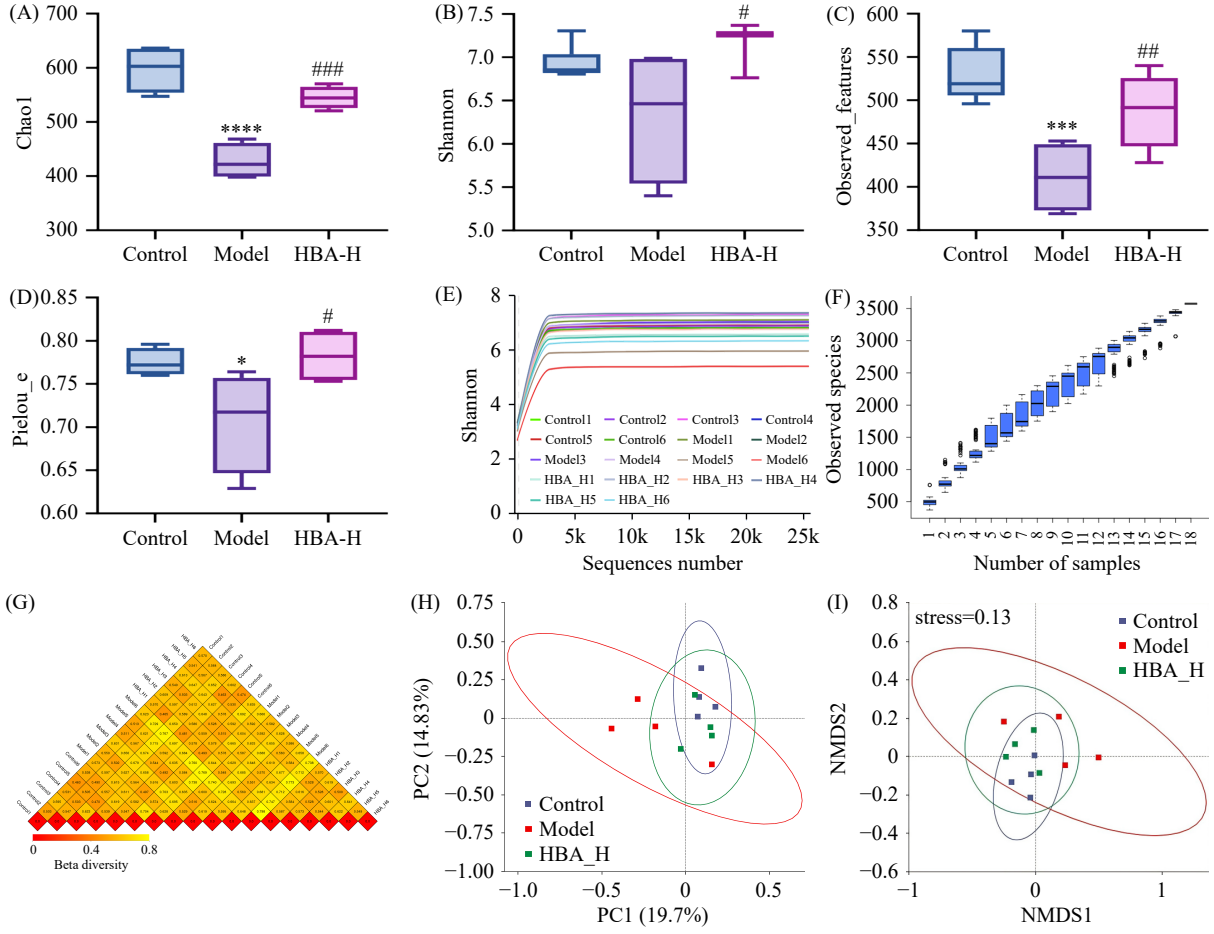


图 5 HBA 对 ALI 小鼠肠道菌群 α、β 多样性分析

Fig.5 Analysis of the effect of HBA on α and β diversity of gut microbiota in ALI mice

注:(A)Chao 1 指数;(B)Shannon 指数;(C)Observed species 指数;(D)Pielou_e 指数;(E)物种多样性曲线;(F)物种累计箱型图;(G)β 多样性热图;(H)PCoA 分析;(I)NMDS 分析。

和 HBA-H 组不同。通过 β 多样性主坐标分析（PCoA 和 NMDS）评估微生物群落之间的相似性。如图 5(H)~图 5(I)所示，与 Model 相比，HBA-H 组均沿第一主坐标向正常组偏移，表明 HBA 可改善肠道菌群结构。以上结果表明，ALI 会从丰富度、均匀度以及群落结构上引发菌群失调；而 HBA-H 组既能提升菌群的丰富度与多样性，又能改善菌群群落结构偏差，对 ALI 引起的肠道菌群失调具有明确的改善作用，同时本次实验的测序深度与样本量均满足可靠性要求。

2.4.2　肠道微生物群落物种差异显著性比较分析

对实验组进行 Venn 分析，如图 6(A)发现 3 个组共有的 ASV 有 523 个，而 HBA-H 组有 811 个。F/B 值是指厚壁菌门 Firmicutes 与拟杆菌门 Bacteroidetes 的相对丰度比值，是评价菌群结构特征的常用指标，如图 6(B)所示，与 ALI Model 组相比，HBA-H 组可显著降低小鼠肠道菌群中的 F/B 值（P<0.05）。如图 6(C)所示，Tax4Fun 分析显示，Model 组肠道菌群的分泌系统功能、丙酮酸代谢过程、染色体及相关蛋白质功能均有所增强，而 HBA-H 组则呈现下降趋势。与之相反，Model 组在氨基酸相关酶、核糖体、DNA 复制蛋白等功能方面显著降低，而 HBA-H 组的这些功能均得到改善。HBA 给药可以调节肝损伤小鼠肠道微生物群的组成和功能。为了确定三组肠道微生物群的具体差异，使用线性判别分析（Linear Discriminant Analysis, LDA）效应大小（Linear discriminant analysis Effect Size, LEfSe）进行分析。如图 6(D)~图 6(E)所示，HBA 促进了小鼠肠道菌群中有益菌 *Alistipes* 菌属的增殖，降低了有害菌 *Helicobacter* 菌属的定植。LEfSe 分析筛选表明 HBA 干预后特异性改变特定微生物的丰度，为预防 ALI 提供潜在的研究方向。以上结果表明 HBA在物种丰富度、菌群结构、功能分析以及特定菌属上均能有效改善 ALI 小鼠的肠道菌群失衡。证实了 HBA 的调节作用，也为 ALI 的预防提供了明确的微生物靶点和功能调控方向，具有潜在应用价值。

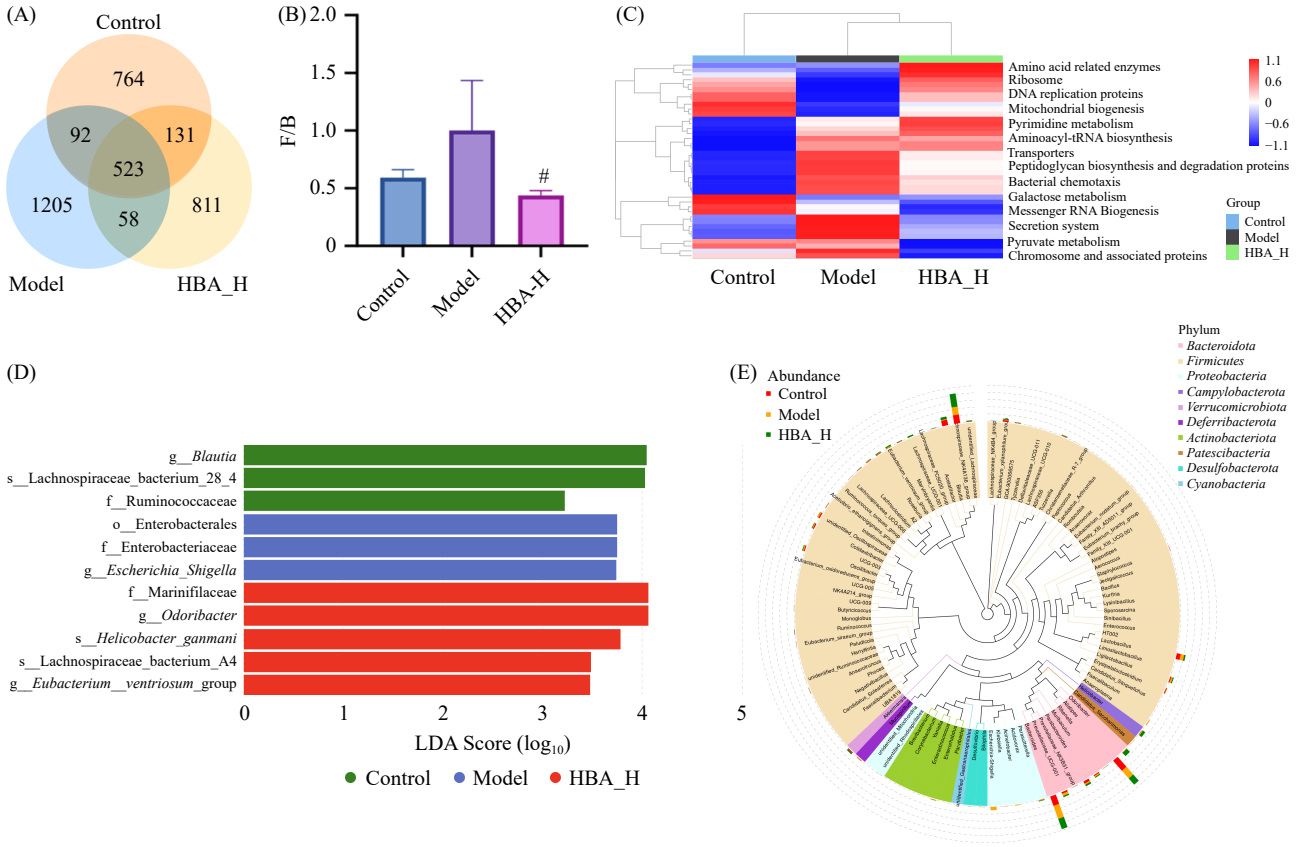


图 6　HBA 对 ALI 小鼠肠道微生物群落物种差异显著性比较分析

Fig.6　Comparative analysis of the significance of species differences in the gut microbial community of ALI mice under the effect of HBA

注：(A)韦恩花瓣图；(B)Firmicutes 和 Bacteroidetes 的比值；(C)功能相对丰度聚类热图；(D)LDA 值分布柱状图；(E)属水平物种进化树。

3　讨论

有研究表明天麻在肝损伤干预中具有明确研究价值，主要通过抗炎或抗氧化发挥作用[22−25]，而 HBA 为天麻中的活性成分，本实验围绕 HBA 对 CCl_4 诱导 ALI 小鼠的保护作用及机制展开研究。有研究证实 CCl_4 进入小鼠等动物体内后，能够引发脂质过氧化反应和细胞膜通透性变化，进而导致 ALT、AST 等被释放到血液中，因此血清中 ALT、AST

活性高低可直接反映肝脏受损的程度[26−27]，本实验中相较于 Control 组，Model 组 ALT、AST 均具有极其显著性差异，表明小鼠 ALI 模型构建成功，HBA 各剂量组相对于 Model 组小鼠血清中 ALT、AST 水平均降低呈剂量依赖性，其含量降低证实 HBA 可减轻 CCl_4 所致的肝功能紊乱，具有肝保护功能。

氧化应激参与 ALI 及其他肝病的发生与发展，ALI 发生会使肝细胞功能受损引发脂质过氧化，导致脂质过氧化产物 MDA 的大量产生继而引起肝细胞大量肿胀变性、坏死等，CAT 和 SOD 是机体内重要的抗氧化应激酶，其中 SOD 可将自由基转化为过氧化氢，CAT 将其进一步分解，共同减少脂质过氧化反应的发生[28]。由此可见，肝组织中 SOD、CAT 和 MDA 的水平，可反映肝脏脂质过氧化的程度以及抗氧化应激水平的高低，本实验中 H&E 染色结果显示 Model 组肝小叶附近肝细胞出现明显坏死，坏死区域可见大量炎性细胞浸润。同时研究结果表明 HBA 可下调 MDA 水平，显著升高 SOD、CAT 活性，肝组织炎性细胞浸润和坏死程度明显减轻。CCl_4 引发的 ALI 会激活 Kupffer 细胞及其他免疫细胞，继而大量释放 TNF-α、IL-6、IL-1β 等多种促炎因子，直接导致肝组织受损[29]。而在本研究结果中 Model 组血清以及肝组织中的 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 的水平明显增高，而 HBA 给药组均能降低 TNF-α、IL-6、IL-1β 含量及表达水平，表明 HBA 可通过抑制炎症反应减轻肝脏损伤。综上分析可见，HBA 对 CCl_4 诱导 ALI 小鼠的保护作用，主要通过增强抗氧化酶活性以降低氧化应激损伤并且抑制促炎因子释放以减轻肝脏炎症浸润来实现；表明 HBA 主要通过抗氧化以及抗炎进而发挥肝保护作用，为后续深入探索 HBA 调控抗氧化、抗炎通路的具体靶点奠定了基础。

大量研究证实，急性肝损伤与肠道菌群失调具有密切相关性，由于肝脏能够通过门静脉循环直接接触到肠道微生物产物，其功能状态易被肠道微生物群变化调控[30−31]。在 CCl_4 诱导的小鼠肝纤维化模型中，CCl_4 会扰乱肠道细菌群落结构，损伤肠黏膜屏障，使有害物质进入肝脏，加剧肝脏疾病的发生与发展[32]。本研究结果与该结论相似，CCl_4 诱导后 Model 组小鼠肠道菌群的物种丰度显著改变，其肠道屏障功能可能已受损，而 HBA 干预能有效逆转物种丰度降低的趋势，通过降低 F/B 值改善菌群结构，证实 HBA 可通过改善 CCl_4 导致的肠道菌群失衡，进而对肝脏提供保护作用。前期已有研究表明，天麻加工产品可改善肠道菌群丰度，将加热回流鲜天麻获取的滤液进行浓缩获取的天麻提取物，可显著提高小鼠肠道菌的益生菌属如 *Butyricicoccus*、*Parvibacter* 的丰度以及降低致病菌和条件致病菌属如 *Escherichia/Shigella*、*Parasutterella* 进而实现对肠道菌群的有效调节[33]，这与本研究中 HBA 对肠道菌群的“增益生菌、减致病菌”的调控效应逻辑一致，HBA 可有效改善 CCl_4 诱导的肠道菌群物种丰度降低，在属水平重塑菌群结构，促进有益菌 *Alistipes* 增殖、减少有害菌 *Helicobacter* 定植。益生菌或活性成分的肠道菌群调节作用，已成为改善肝损伤的重要方向。无论是活性成分灵芝多糖 β-葡聚糖[34] 还是复合益生菌[35]，均能够通过改善肠道菌群结构与组成，减轻肝脏损伤。复合益生菌能激活肝细胞抗氧化通路和抑制促炎通路，减少促炎因子释放及肝细胞凋亡。灵芝多糖通过对肠道菌群代谢产物如丙酸、脂类分子的调节进一步参与氨基酸、脂质代谢稳态进而缓解 ALI。同时 *Alistipes* 属细菌对肝纤维化、结肠炎、心血管疾病等具有保护作用，而肠道菌群失调是影响 *Alistipes* 丰度变化的关键因素[36]。而在本研究中 HBA 可促进有益菌 *Alistipes* 的增殖，对肠道菌群的调节效应与灵芝多糖、复合益生菌具有相似性，由此推测，HBA 对 CCl_4 诱导的 ALI 的保护作用，可能是通过富集 *Alistipes* 这类具有肝脏保护潜力的特定菌群来实现的。目前已知 HBA 可改善肠道菌群并保护肝脏免受损伤，但与灵芝多糖、复合益生菌的具体机制相比，HBA 是否通过调控抗氧化通路、抑制促炎通路，或通过影响肠道菌群代谢产物发挥抗 ALI 的肝保护作用具体机制尚未得到明确验证。因此，后续可对 ALI 有影响的关键菌或其关键代谢产物以及相关靶点进行进一步研究。

4 结论

综上所述，HBA 对 CCl_4 诱导的 ALI 小鼠具有有效保护作用，改善 ALI 小鼠肠道微生物的丰度和菌群结构，完善 HBA 和调节肠道菌群以及肝脏保护功能的联系，为 HBA 的护肝作用及具有肠道健康促进功能的相关机制深化研究奠定了坚实的理论基础。但本研究中对 HBA 发挥肝保护作用并调节肠道菌群的具体分子机制尚不明确，可能通过调控抗氧化通路、抑制促炎通路，或是通过影响肠道微生物的菌群丰度来发挥作用；同时目前尚未证实 HBA 富集的 *Alistipes* 属中，哪些具体物种具有肝保护作用以及是否存在潜在致病性风险。后续研究中将结合转录组、代谢组技术，分析 HBA 调控肠道菌群与肝保护的相关信号通路并针对 *Alistipes* 菌属的特定物种，通过粪菌移植等实验，验证其对 ALI 的直接保护作用。HBA 作为中药天麻的活性成分，在改善肠道菌群及预防化学性肝损伤方面具备良好的研究价值与应用前景。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] XU Guangyu, HAN Xiao, YUAN Guangxin, et al. Screening for the protective effect target of deproteinized extract of calf blood and its mechanisms in mice with CCl_4-induced acute liver injury[J].

PLoS One, 2017, 12(7): e0180899.
[2] THAKUR S, GUPTA S K, ALI V, et al. Aldose reductase: A cause and a potential target for the treatment of diabetic complications[J]. Archives of Pharmacal Research, 2021, 44(7): 655−667.
[3] THAYUMANAVAN P, LOGANATHAN C, IRUTHAYARAJ A, et al. S-allyl-glutathione, a synthetic analogue of glutathione protected liver against carbon tetrachloride toxicity: Focus towards antioxidative efficiency[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2018, 58: 21−28.
[4] 王桂秋, 刘雪萍, 邓书武, 等. 中药治疗急性肝损伤作用机制研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(11): 1921−1927. [WANG Guiqiu, LIU Xueping, DENG Shuwu, et al. Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine against acute liver injury[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2023, 40(11): 1921−1927.]
[5] DEVARBHAVI H, ASRANI S K, ARAB J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. Journal of Hepatology, 2023, 79(2): 516−537.
[6] TAN H Y, SAN-MARINA S, WANG Ning, et al. Preclinical models for investigation of herbal medicines in liver diseases: Update and perspective[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016, 2016(1): 4750163.
[7] 梁佩诗, 周旺, 江振洲, 等. 补骨脂素通过延缓肝再生加重四氯化碳所致肝毒性的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2916−2923. [LIANG Peishi, ZHOU Wang, JIANG Zhenzhou, et al. Mechanism of psoralen in aggravating hepatotoxicity induced by CCl_4 by delaying liver regeneration[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2020, 45(12): 2916−2923.]
[8] 胡凤娇, 宋文杰, 王张, 等. 四氯化碳致小鼠急性肝损伤模型造模要素及中医药防治的数据挖掘研究[J]. 中药与临床, 2018, 9(5): 34−37,44. [HU Fengjiao, SONG Wenjie, WANG Zhang, et al. Study on the data mining of CCl_4 induced acute liver injury mice model and prevention by traditional Chinese medicine[J]. Pharmacy and Clinics of Chinese Materia Medica, 2018, 9(5): 34−37, 44.]
[9] G BARDALLO R, PANISELLO-ROSELLÓ A, SANCHEZ-NUNO S, et al. Nrf2 and oxidative stress in liver ischemia/reperfusion injury[J]. The FEBS Journal, 2022, 289(18): 5463−5479.
[10] XU Lixin, GU Erli, HUANG Songping, et al. Yi Guan Jian, a traditional Chinese herbal medicine, alleviates carbon tetrachloride-induced liver injury[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019, 2019(1): 9824728.
[11] HSIEH M T, WU C R, CHEN C F. Gastrodin and p-hydroxybenzyl alcohol facilitate memory consolidation and retrieval, but not acquisition, on the passive avoidance task in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 1997, 56(1): 45−54.
[12] 曹妍梓. 对羟基苯甲醇通过调节肠-脑轴改善阿尔茨海默病小鼠认知功能障碍[D]. 宁波: 宁波大学, 2021. [CAO Yanzi. P-hydroxybenzyl alcohol improve the cognitive impairment via regulating the gut-brain axis in a mice model of Alzheimer's disease[D]. Ningbo: Ningbo University, 2021.]
[13] 祝洪艳, 张荻, 周立梅, 等. 天麻苷元药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(2): 114−117. [ZHU Hongyan, ZHANG Di, ZHOU Limei, et al. Research progress on pharmacological effects of gastrodigenin[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 52(2): 114−117.]
[14] 王俏, 陈国神, 曾苏. 天麻素在大鼠脑、肝、肾及脑不同区域组织匀浆中的代谢研究[J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(8): 614−619. [WANG Qiao, CHEN Guoshen, ZENG Su. Study on the metabolism of gastrodin in rat brain, liver, kidney and different brain regions homogenate[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2009, 26(8): 614−619.]
[15] AN Jing, CHENG Lijun, YANG Liping, et al. P-hydroxybenzyl alcohol alleviates oxidative stress in a nonalcoholic fatty liver disease larval zebrafish model and a BRL-3A hepatocyte via the Nrf2 pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 646239.
[16] TILG H, ADOLPH T E, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metabolism, 2022, 34(11): 1700−1718.
[17] SINGH T P, KADYAN S, DEVI H, et al. Gut microbiome as a therapeutic target for liver diseases[J]. Life Sciences, 2023, 322: 121685.
[18] CHEN W C, LAI Y S, LIN S H, et al. Anti-depressant effects of *Gastrodia elata* Blume and its compounds gastrodin and 4-hydroxybenzyl alcohol, via the monoaminergic system and neuronal cytoskeletal remodeling[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 182: 190−199.
[19] 李艳, 蒋石, 郭营营, 等. 天麻成分对羟基苯甲醇抗实验性脑血栓形成及抗炎作用研究[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(1): 28−31. [LI Yan, JIANG Shi, GUO Yingying, et al. Anti-thrombotic and anti-inflammatory effects of 4-hydroxybenzyl alcohol from *Gastrodia elata*[J]. Journal of Kunming Medical University, 2015, 36(1): 28−31.]
[20] LIU Tongji, TAN Fang, LONG Xingyao, et al. Improvement effect of lotus leaf flavonoids on carbon tetrachloride-induced liver injury in mice[J]. Biomedicines, 2020, 8(2): 41.
[21] LU Yuehong, HONG Yue, ZHANG Tianyang, et al. Rosmarinic acid exerts anti-inflammatory effect and relieves oxidative stress via Nrf2 activation in carbon tetrachloride-induced liver damage[J]. Food & Nutrition Research, 2022, 18: 66.
[22] 张逍遥, 李奔, 李鑫鑫, 等. 天麻素对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 804−805. [ZHANG Xiaoyao, LI Ben, LI Xinxin, et al. Protective effect of gastrodin on alcoholic liver injury in mice[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2021, 35(10): 804−805.]
[23] 周媛. 金寨天麻加工前后化学成分分析及对小鼠 CCl_4 肝损伤保护作用[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023. [ZHOU Yuan. Analysis of chemical constituents of *Gastrodia elata* before and after processing in Jinzhai and its protective effect on CCl_4 _liver injury in mice[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2023.]
[24] 胡德坤, 沈业寿. 天麻多糖-2 对小鼠四氯化碳肝损伤和酒精肝损伤的保护作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(12): 29−31. [HU Dekun, SHEN Yeshou. Protection of polysaccharde GEP-2 from *Gastrodia elata* on carbon tetrachloride and alcoholic liver injury in mice[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2007, 14(12): 29−31.]
[25] 李幼娟, 李立郎, 陈发菊, 等. 天麻酒渗漉工艺优化及其对小鼠肝组织的影响[J]. 中国酿造, 2022, 41(7): 116−121. [LI Youjuan, LI Lilang, CHEN Faju, et al. Optimization of percolation process of *Gastrodia elata* wine and its effect on mouse liver tissue[J]. China Brewing, 2022, 41(7): 116−121.]
[26] NIU Xiaofeng, LIU Fang, LI Weifeng, et al. Hepatoprotective effect of fraxin against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity *in vitro* and *in vivo* through regulating hepatic antioxidant, inflammation response and the MAPK-NF-κB signaling pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 95: 1091−1102.
[27] ZOU Yan, XIONG Jibin, MA Ke, et al. Rac2 deficiency attenuates CCl_4-induced liver injury through suppressing inflamma-

tion and oxidative stress[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 94: 140−149.

[28] 廖月, 何毅怀, 罗亚文. 氧化应激在急性肝损伤中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(10): 2402−2407. [LIAO Yue, HE Yihuai, LUO Yawen. Role of oxidative stress in acute liver injury[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2022, 38(10): 2402−2407.]

[29] 王琴, 汪菁, 张凯. 苦参素对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 海南医学, 2018, 29(12): 1629−1632. [WANG Qin, WANG Jing, ZHANG Kai. Protective effects of matrine on CCl_4 induced acute liver injury in mice[J]. Hainan Medical Journal, 2018, 29(12): 1629−1632.]

[30] MOSTAFAVI ABDOLMALEKY H, ZHOU Jinrong. Gut microbiota dysbiosis, oxidative stress, inflammation, and epigenetic alterations in metabolic diseases[J]. Antioxidants, 2024, 13(8): 985.

[31] JONES R M, NEISH A S. Gut microbiota in intestinal and liver disease[J]. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2021, 16: 251−275.

[32] WANG Cheng, MA Cheng, FU Ke, et al. Phillygenin attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis via modulating inflammation and gut microbiota[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 756924.

[33] 华中一, 李洪梅, 孙建辉, 等. 鲜天麻提取物对小鼠肠道菌群结构的影响[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 1004−1009. [HUA Zhongyi, LI Hongmei, SUN Jianhui, et al. Effect of fresh *Gastrodia elata* on gut microbiota in mice[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2019, 44(5): 1004−1009.]

[34] 林标声, 王金平, 王武昌, 等. 武平紫芝 *β*-葡聚糖对急性酒精性肝损伤小鼠肠道菌群及其代谢的作用机制[J]. 食品科学, 2025, 46(13): 185−195. [LIN Biaosheng, WANG Jinping, WANG Wuchang et al. Action mechanism of *β*-glucan from *Ganoderma sinense* produced in Wuping on gut microbiota and metabolism in mice with acute alcoholic liver injury[J]. Food Science, 2025, 46(13): 185−195.]

[35] 鲁玲君. 复合益生菌通过减轻氧化应激和内质网应激防治 APAP 诱导的急性肝损伤[D]. 太原: 山西医科大学, 2024. [LU Lingjun. Compound probiotics prevent APAP-induced acute liver injury by attenuating oxidative stress and endoplasmic reticulum stress[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2024.]

[36] PARKER B J, WEARSCH P A, VELOO A C M, et al. The genus *Alistipes*: Gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 906.