

肠道菌群在酒精性肝病中的作用机制研究进展

吕威志^{1,2}, 刘辉^{2*}, 乔艺^{2*}

1 山东第二医科大学 公共卫生学院, 山东 潍坊

2 济宁医学院 公共卫生学院, 山东 济宁

吕威志, 刘辉, 乔艺. 肠道菌群在酒精性肝病中的作用机制研究进展[J]. 微生物学报, 2025, 65(10): 4295-4307.

LYU Weizhi, LIU Hui, QIAO Yi. Research progress in the role of gut microbiota in alcoholic liver disease[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2025, 65(10): 4295-4307.

摘要: 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期过量饮酒所致的肝脏疾病, 是全球最常见的慢性肝病之一。目前尚无有效治疗方法来阻止或逆转该病, 造成了严重的社会负担, 其防治压力不断增大。近年来, 学者们发现长期酗酒会导致肠道菌群结构和功能的显著改变, 从而破坏肠道菌群的平衡, 而肠道菌群的失调则会推动酒精性肝病的进展。因此, 在一定程度上维持肠道菌群稳态可为该病的预防和治疗提供新的靶点。本文主要综述近年来肠道菌群及其代谢产物与酒精性肝病的研究及干预治疗进展, 为今后研究其发病机制及治疗提供参考。

关键词: 酒精性肝病; 肠道菌群; 发病机制

Research progress in the role of gut microbiota in alcoholic liver disease

LYU Weizhi^{1,2}, LIU Hui^{2*}, QIAO Yi^{2*}

1 School of Public Health, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong, China

2 School of Public Health, Jining Medical University, Jining, Shandong, China

Abstract: Alcoholic liver disease (ALD) is a liver disease caused by long-term excessive alcohol consumption and is one of the most common chronic liver diseases worldwide. At present, no effective approach is available for preventing or reversing this disease, causing a serious social burden and increasing the pressure for prevention and treatment. In recent years, researchers have

资助项目: 山东省自然科学基金(ZR2023QC291, ZR2022MC039); 山东省中医药科技项目(Q-2023130)

This work was supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2023QC291, ZR2022MC039) and the Traditional Chinese Medicine Technology Project of Shandong Province (Q-2023130).

*Corresponding authors. E-mail: LIU Hui, huil@mail.jnmc.edu.cn; QIAO Yi, qiaoyi2018@mail.jnmc.edu.cn

Received: 2025-03-15; Accepted: 2025-05-13; Published online: 2025-06-19

found that long-term alcohol abuse can lead to significant changes in the structure and function of the gut microbiota, thereby disrupting the balance of the gut microbiota, which can promote the progression of ALD. Therefore, maintaining gut microbiota balance can provide new targets for the prevention and treatment of ALD. This article reviews the research and intervention progress of the gut microbiota and its metabolites in ALD in recent years, providing reference for future studies on the pathogenesis and treatment of this disease.

Keywords: alcoholic liver disease; gut microbiota; pathogenesis

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是一种常见的健康问题^[1],是由于过度饮酒导致的血清转氨酶升高、肝脏生理结构发生改变的肝脏疾病,后续可发展为肝炎、肝纤维化、肝衰竭甚至肝癌等一系列肝病,已成为人类健康的严重威胁之一^[2-3]。随着对该病的深入研究,发现患有此病的人群肠道菌群普遍发生了显著变化,因此肠道菌群在酒精性肝病的发病机制、预防及治疗中可能发挥重要作用。

1 酒精性肝病

目前大量研究表明,酒精性肝病的发病机

制主要涉及肝脏氧化应激、酒精代谢、炎症反应以及脂质代谢等,相关机制图解见图1,具体机制有待进一步研究。

1.1 氧化应激

正常情况下,体内氧化系统与抗氧化系统处于动态平衡状态。当各种因素导致体内活性氧与抗氧化剂平衡紊乱时即产生氧化应激^[4]。长期饮酒会导致由细胞色素 P450 2E1 (cytochrome P450 2E1, CYP2E1)介导的酒精代谢增加,使丙二醛(malondialdehyde, MDA)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)及活性氧(reactive oxygen

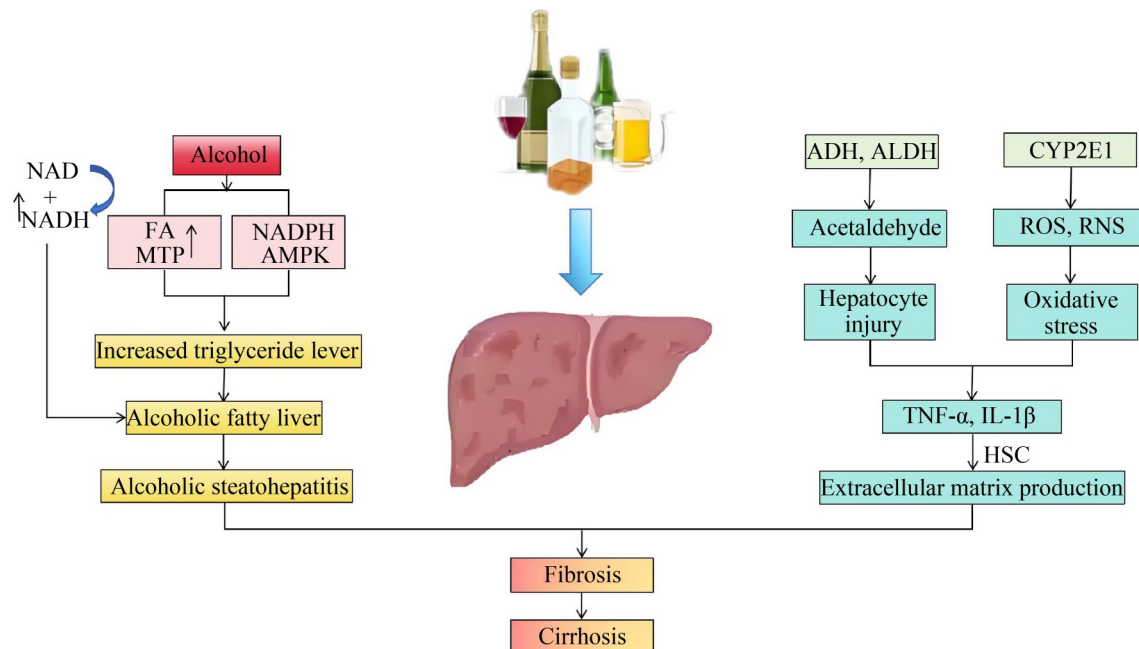


图1 ALD发病机制

Figure 1 Pathogenesis of ALD. ADH: Alcohol dehydrogenase; ALDH: Aldehyde dehydrogenase; HSC: Hepatic stellate cell.

species, ROS)等升高, 破坏肝细胞内氧化还原反应平衡, 通过脂质和蛋白质过氧化等途径介导肝损伤。氧化应激可诱导 Kupffer 细胞产生肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等细胞因子, 从而促进细胞炎症和凋亡; 还可引起脂质过氧化, 进而导致肝星状细胞增殖和胶原合成, 推动肝脏纤维化的发生和进展。此外, ROS 也可诱导肝细胞线粒体结构和功能受损^[5], 从而促进氧化应激的发生与发展。

1.2 炎症反应

乙醇暴露可激活多种免疫细胞释放趋化因子和细胞因子, 导致免疫炎症反应^[6]。长期乙醇暴露后, 肝 Kupffer 细胞中由乙醇代谢产生的 ROS 诱导了大量促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)- 1β 和 TNF- α 的产生, 这些分子触发其他细胞因子和趋化因子的产生并引发炎症反应。当肠道屏障受损时, 脂多糖通过受损的紧密连接蛋白到达肝肠循环, 随后到达肝脏并被表达 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)的 Kupffer 细胞识别。在这种刺激下, Kupffer 细胞分泌促炎细胞因子, 导致肝细胞损伤和酒精性肝病的发生发展^[7]。此外, 在炎症反应过程中, 肝细胞受到破坏后会释放趋化因子和细胞因子, 它们合成的巨噬细胞迁移抑制因子是一种多效免疫调节细胞因子, 具有类似趋化因子的功能, 这将促进酒精性肝损伤的发生发展^[8]。

1.3 脂质代谢

乙醇会导致脂肪酸(fatty acid, FA)失衡, 显著诱导肝脏中的脂肪堆积和脂肪变性。乙醇暴露能够上调肝脏中 FA 的摄取和质膜表达, 还会增加微粒体甘油三酯转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)的水平, 但会降低载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)、B100 mRNA 和蛋白质的水平^[9]。除了改变 FA 转运蛋白的水平外, 乙醇暴露还会导致还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,

NADPH)的积累, NADPH 水平的增加可抑制单磷酸腺苷活化蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]及三磷酸腺苷消耗并刺激脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)的合成, 从而促进 FA 从头合成^[10]。除了增加 FA 外, 乙醇还可通过灭活参与 β 氧化的酶和抑制 FA 消耗来诱导脂质积累^[11]。

2 酒精引起肠道变化

2.1 菌群失调

酒精摄入会导致真菌和细菌多样性显著减少。大量研究发现, 酒精使用障碍和肝病患者表现出粪便微生物群组成的显著变化, 这些变化的特点是细菌多样性减少和几种被认为有益的细菌比例降低, 包括乳酸杆菌属、双歧杆菌属、普氏栖粪杆菌^[12]和嗜黏蛋白阿克曼氏菌^[13-14]。正常情况下, 嗜黏蛋白阿克曼氏菌可分泌糖苷水解酶及蛋白酶降解黏蛋白 2 来促进黏液层的更新, 并可通过发酵黏蛋白产生短链脂肪酸增强肠道屏障功能, 而饮酒导致其菌群丰度下降使黏液层过度增厚或变薄, 增加通透性, 促进致病菌过度增殖进入血液循环, 引发一系列炎症反应, 从而加速 ALD 发病进程。目前, 嗜黏蛋白阿克曼氏菌已被证明可以改善酒精性肝病, 其作用机制包括加强肠道屏障功能, 恢复肠道中嗜黏蛋白的丰度, 增加肠道黏液层的厚度, 以及紧密连接蛋白的表达^[15-16]。另一项研究发现, 酒精性肝硬化患者的拟杆菌科和普雷沃氏菌属比例较低, 而酒精性肝炎患者表现出致病性物质的比例增加^[17], 包括韦荣氏球菌属^[14]和粪肠球菌。肠道菌群失调是肠-肝轴受损的基础, 在 ALD 和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中表现出不同的改变谱, 其最显著变化包括微生物侵袭增加、肠道屏障受损, 以及免疫信号激活和肝脏中毒素的积累。肠道和肝脏的变化通过门

静脉、体循环和胆汁酸(bile acid, BA)代谢相互连接。最终,肝脏内的慢性炎症和复发性增殖可导致肝硬化^[12]。

近期 Mutlu 等^[17]对伴有和不伴有酒精性肝病的酗酒者与健康者进行研究,发现饮酒者体内的变形杆菌和芽孢杆菌均上调,而梭状芽孢杆菌和拟杆菌均下调。Chen 等^[18]对患有乙型肝炎或酒精相关肝硬化的人类受试者的粪便微生物群进行的 16S rRNA 基因分析显示,与健康对照受试者相比,拟杆菌门减少,假单胞菌门和梭杆菌门增加。此外,与乙肝肝硬化患者和健

康对照相比,酒精性肝硬化患者体内富含普雷沃氏菌。Chu 等^[19]研究发现,酒精性肝炎患者的粪便中白色念珠菌及内皮素转化酶 1 (endothelin converting enzyme 1, ECE1)水平升高,而念珠菌溶血素会加剧乙醇诱导的肝病。Lang 等^[14]发现,酒精性肝炎患者的阿克曼氏菌相对丰度显著降低,而韦荣氏球菌的相对丰度增加。上述研究均表明,饮酒会导致人体肠道菌群发生变化,这些菌群的变化可能直接或间接影响酒精性肝病的发展。表 1 总结了不同阶段的 ALD 患者肠道微生物群的变化。

表1 ALD患者肠道菌群变化

Table 1 Changes of gut microbiota in ALD patients

No.	Participant (n)	Changes in intestinal bacteria or fungi in ALD patients	References
1	Alcoholic hepatitis with bilirubin higher than 14.1 mg/dL (36) vs. alcoholic hepatitis with bilirubin less or equal 14.1 mg/dL (37)	↑ <i>Veillonella</i> , ↑ <i>Enterococcus</i> , ↓ <i>Akkermansia</i>	[14]
2	Healthy control (11) vs. patients with AUD (42) vs. patients with AH (91)	↑ Candidalysin-positive, ↑ <i>Candida albicans</i>	[19]
3	ALC (13) vs. alcoholics without cirrhosis (15) vs. non-alcoholic control (14)	↑ Gram-negative <i>Bacteroides</i> spp., ↑ Gram-negative <i>Enterobacteriaceae</i> , ↑ Gram-negative <i>Enterobacter</i> spp.	[20]
4	Healthy controls (14) vs. patients with AUD (43) vs. patients with AH (75)	↑ <i>Enterococcus faecalis</i>	[21]
5	ALC with active alcohol misuse (37) vs. abstinent cirrhotic patients (68) vs. healthy controls (34)	↑ <i>Pseudomonadota</i> (<i>Enterobacteriaceae</i>), ↓ <i>Lachnospiraceae</i> , ↓ <i>Bacteroidaceae</i> , ↓ <i>Prevotellaceae</i>	[22]
6	AFL patients (21) vs. ALC patients (17) vs. healthy controls (27)	↓ <i>Opitutales</i> , ↓ <i>Helotiales</i> , ↓ <i>Ophiostomatales</i> , ↑ <i>Pseudomonadota</i> , ↓ <i>Ruminococcaceae</i> , ↑ <i>Fusobacteria</i> , ↓ <i>Faecalibacterium</i> , ↑ <i>Fusobacteriaceae</i> , ↓ <i>Lachnospira</i> , ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> , ↓ <i>Agathobacter</i> , ↑ <i>Burkholderiaceae</i> , ↓ <i>Ruminococcus</i> , ↑ <i>Fusobacterium</i> , ↑ <i>Escherichia-Shigella</i>	[23]
7	Severe alcoholic hepatitis (24) vs. healthy controls (24)	↓ <i>Bacteroidetes</i> , ↓ <i>Verrucomicrobia</i> , ↑ <i>Fusobacteria</i> , ↑ <i>Bacillota/Bacteroidetesratio</i> , ↑ <i>Veillonella</i> , ↓ <i>Eubacterium-g23</i>	[24]
8	Alcohol use disorder (36) vs. controls (36)	↑ <i>Sutterella</i> , <i>Haemophilus</i> , ↑ <i>Staphylococcus</i> , ↑ <i>Paraprevotella</i> , ↑ <i>Eubacterium</i> , ↑ <i>Streptococcus</i> , ↑ <i>Odoribacter</i> , ↑ <i>Veillonella</i> , ↑ <i>Enterococcus</i> , ↑ <i>Lactobacillus el at.</i> ↓ <i>Akkermansia</i> , ↓ <i>Blautia</i> , ↓ <i>Bifidobacterium</i> , ↓ <i>Coprococcus</i> , ↓ <i>Dorea</i> , ↓ <i>Anaerostipes</i> , ↓ <i>Adlercreutzia</i> , ↓ <i>Ruminococcus</i>	[25]
9	Alcohol use disorder (66) vs. control subjects (18)	↑ <i>Candida</i> , ↑ <i>Debaryomyces</i> , ↑ <i>Pichia</i> , ↑ <i>Kluyveromyces</i> , ↑ <i>Issatchenkia</i> , ↑ <i>Scopulariopsis</i> , ↑ <i>Candida albicans</i> , ↑ <i>Candida zeylanoides</i> , ↑ <i>Issatchenkia orientalis</i> , ↑ <i>Scopulariopsis cordiae</i> , ↓ <i>Aspergillus</i> , ↓ <i>Kazachstania humilis</i>	[26]

AUD: Alcohol use disorder; AH: Alcoholic hepatitis; ALC: Alcoholic liver cirrhosis; AFL: Alcoholic fatty liver.

2.2 肠道屏障

肠道屏障的破坏是酒精性肝病发病机制的重要因素^[27], 主要与酒精及其代谢物乙醛、小肠蠕动受损、胃酸分泌变化、肠道黏膜上皮细胞功能障碍^[28]以及肠杆菌产生的脂多糖增加^[29]等因素有关。屏障的持续损伤会导致肠漏, 进而引发肠道局部免疫反应, 使有害肠道衍生化合物(如脂多糖、肽聚糖、外泌体等)进入循环的水平增加, 导致内毒素血症等。研究表明, 酒精能显著上调肠道中促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、高迁移率族蛋白-1 (high mobility group box 1 protein, HMGB-1)、IL-17、IL-23 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达^[30]。乙醇和乙醛可激活肠道黏膜细胞膜上的 Toll 样受体 4 的表达和蛋白激酶 C 活性, 从而抑制细胞紧密连接相关蛋白的表达^[31]。此外, 酒精可抑制巨噬细胞的吞噬能力和杀菌作用, 并促使其释放促炎因子, 还可使中性粒细胞过度募集^[32], 引发组织损伤, 而慢性酗酒会降低免疫球蛋白 A 水平^[33], 削弱黏膜免疫防御, 长期饮酒会减少小鼠肠道黏膜相关 T 细胞的数量和成熟度^[34], 导致免疫失衡。

“肠漏”的发生过程大致如下: 酗酒通过影响紧密连接蛋白的表达和黏液层对肠道屏障的完整性产生直接不利影响; 肠道微生物群落的改变可能会触发屏障功能障碍并增强肠道通透性; 高通透性促进活病原菌、革兰氏阴性微生物产物易位到肠肝循环中; 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、肽聚糖和 β -葡聚糖分别结合 Toll 样受体 4/CD14 复合物、TLR2 和 C 型凝集素样受体 (C-type lectin domain containing 7A, CLEC7A), 并通过核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和 IL6/STAT3 信号通路介导肝 Kupffer 细胞和外周血单核细胞的激活^[35]; 反过来, 活化的 Kupffer 细胞和外周血单个核细胞会释放大量促炎细胞因子和趋化因子, 在已经受

损的肝细胞基础上进一步加剧肝脏炎症和氧化应激。这些事件甚至会导致肝损伤恶化至晚期阶段, 并有利于参与纤维化过程的肝星状细胞的激活^[36]。如图 2 所示, 肝脏与肠道紧密相连, 肠道屏障破坏及肠道菌群失调产生的不利影响通过门静脉进入肝循环, 将进一步促进 ALD 的发病进程。

2.3 菌群代谢产物

2.3.1 胆汁酸

胆汁酸除了在脂质消化中的作用外, 还可以作为信号分子, 通过与核受体法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和 G 蛋白偶联的胆汁酸受体 TGR5 结合来调节宿主代谢。例如, TGR5 信号传导可诱导肠内分泌 L 细胞释放胰高糖素样肽-1, 从而改善肥胖小鼠的肝脏和胰腺功能, 对脂质合成和储存有潜在影响^[37]。FXR 与 BA 结合后启动成纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19) 的转录过程。FGF19 通过门静脉进入肝脏, 通过抑制肝细胞胆固醇 7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1) 来下调 BA 水平并维持稳态, 形成调节 BA 产生的反馈系统^[38]。FXR 参与介导肠道屏障、肠道血管屏障^[39]和能量代谢^[40]中稳态的恢复。因此, 当酒精进入体内破坏了该反馈系统的正常运转导致胆汁酸代谢失调, 进而影响肠道屏障功能和宿主代谢功能, 促进 ALD 发病进程。图 3 为“菌群-胆汁酸-宿主信号轴”的交互网络图。

饮酒可诱发人体内 BA 水平和含量发生异常变化, 增加 CYP7A1 转录, 同时降低成纤维细胞生长因子受体 4 (fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4) 的表达。酒精暴露后, 胆汁酸 CoA: 氨基酸 N-酰基转移酶的表达水平显著降低, 而胆汁酸 CoA 合成酶的表达略有升高。此外, 酒精会抑制肝脏和肠道中的 FXR 活性, 从而导致 BA 合成增加。长期酗酒会导致参与胆汁酸代谢的肠道菌群失调^[41], 主要是负责产生胆盐水解酶及脱羟基化反应的肠道菌群。ALD 患

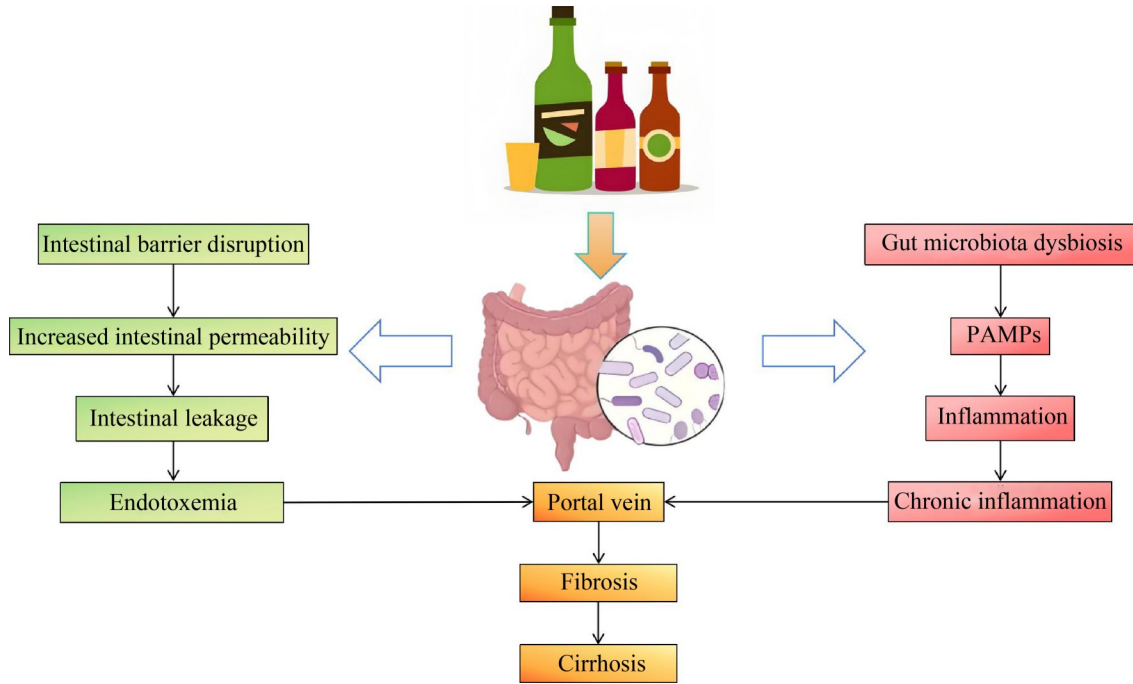


图2 肠道变化引发ALD的可能机制

Figure 2 Possible mechanism of ALD caused by intestinal changes.

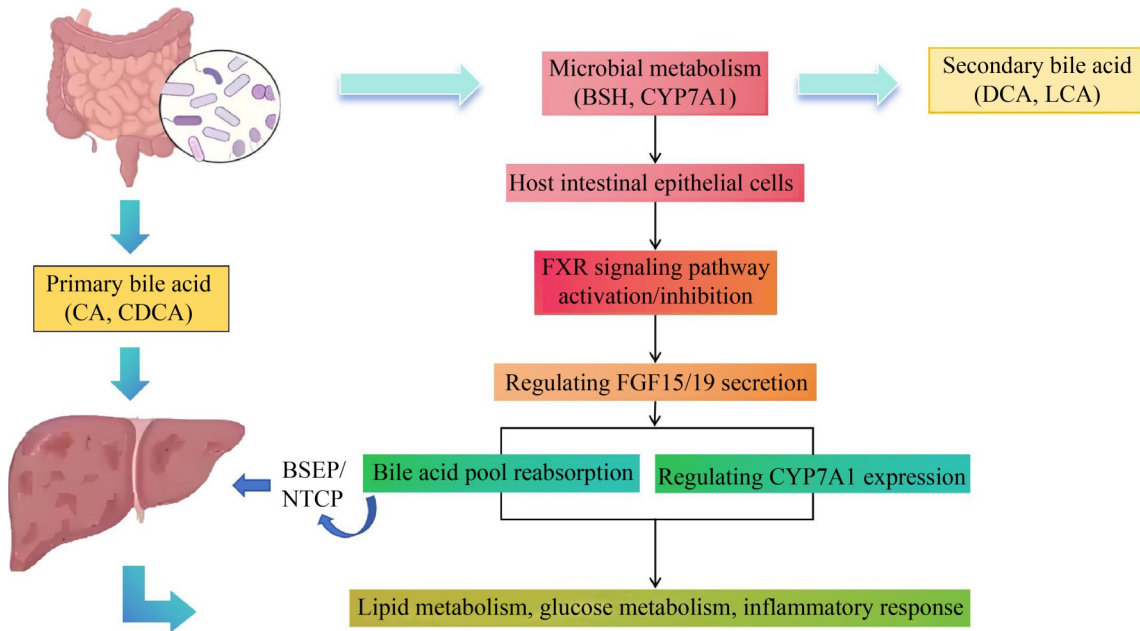


图3 “菌群-胆汁酸-宿主信号轴”的交互网络图

Figure 3 Interactive network diagram of the “microbiota bile acid host signaling axis”. LCA: Lithocholic acid; BSH: Bile salt hydrolase; CDCA: Chenodeoxycholic acid.

者在胆汁淤积期间肠道中的 BA 分泌减少会导致小肠细菌过度生长。一项针对肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者和化学诱导的 HCC 小鼠模型的研究揭示了减少肠道中富含胆盐水解酶的微生物可能通过降低血清中次级 BA 在 HCC 患者总 BA 库中的比例来促进 HCC 的进展, 参与次级 BA 生物转化的肠道菌群主要是芽孢杆菌门中的梭菌和真杆菌, 尤其是梭菌; 饮酒可使参与该过程的肠道菌群失调导致初级胆汁酸脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA) 积累, 而 DCA 的积累会导致肝损伤^[42]。另一项研究收集了经常饮酒者的粪便和血清样本, 发现其中的次级胆汁酸增加^[43]。此外, 还发现酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis, AH) 患者的胆汁酸稳态和 FGF19 信号失调, 以严重的肝胆汁淤积为特征; 在 AH 患者中胆汁酸稳态及其相关信号转导失调^[44]。例如, FXR 信号转导是调节肝胆汁酸合成以及葡萄糖和脂质代谢的负反馈机制的重要组成部分, 在 ALD 患者中减少^[45]。上述研究表明, 胆汁酸代谢失调是酒精性肝病患者的共有特征, 因此肠道菌群紊乱将导致胆汁酸平衡异常, 从而进一步加速 ALD 的发生发展。Qu 等^[46]研究证明, DT-109 能够调节微生物胆汁酸代谢, 还可以诱导肝脏 FA 降解和谷胱甘肽生物合成, 为 ALD 的治疗提供了重要参考。

2.3.2 氧化三甲胺

氧化三甲胺 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 是由肠道菌群代谢膳食中的胆碱、甜菜碱和肉碱产生的前体物三甲胺 (trimethylamine, TMA)^[47], 再经肝脏被含黄素单加氧酶 3 (flavin-containing monooxygenase 3, FMO3) 氧化而成, 随后在血液中释放和循环^[48]。Helsley 等^[49]使用液相色谱-串联质谱法定量分析健康对照组和酒精性肝炎患者中微生物和宿主胆碱共代谢产物的水平, 发现酒精性肝炎患者中的 TMA 水平升高, 还发现 TMA 与 FMO3 的肝脏表达降低相关。此外, TMAO 可能通过抑制重要的酶减少胆汁酸的产生, 也可能通过抑制有

机阴离子转运蛋白和多药耐药蛋白家族的表达来限制胆汁酸肠肝循环^[50]。因此, 当酒精进入机体时可能会改变肠道菌群代谢途径, 增加胆碱或肉碱转化为 TMA 的效率, 导致 TMAO 水平升高; 而当肝损伤时 FMO3 活性可能发生异常, 这将进一步影响 TMA 及 TMAO 的代谢。

研究表明三甲基赖氨酸 (trimethyllysine, TML) 参与肉碱合成, d9-(三甲基)-TML 同位素示踪剂研究证实其可以作为肠道菌群依赖的 TMA 和 TMAO 的营养前体^[51]。Zhao 等^[52]研究发现, 三甲基-5-氨基戊酸 (N,N,N-trimethyl-5-aminovaleric acid, TMAVA) 在肝脂肪变性患者中升高, 其前体物质为 TML, 使内源性肉碱合成减少, 导致脂肪代谢异常加剧脂质沉积, 从而加速 NAFLD 的发病进程。尽管这些研究尚不能明确与酒精性肝病之间的直接因果关系, 但其在脂肪肝患者中菌群代谢产物的升高以及对脂肪肝的加重作用提示了其可能的关联性。未来需要更多的研究来进一步探讨 TML 在 ALD 中的具体作用机制和潜在的临床意义。

总之, 酒精性肝病患者肠道微生物群的多样性和组成发生了显著变化。肠道微生物群通过多种机制促进 ALD 进展: 肠道细菌通过破坏肠道屏障、激活分布在肝脏中的模式识别受体、影响胆汁酸和 TMAO 及其相关信号通路的代谢, 以及产生细菌外毒素来加剧 ALD 中的肝脏炎症损伤; 肠道真菌则通过直接肝细胞损伤、CLEC7A 激活以及白色念珠菌特异性 Th17 细胞参与 ALD 发病机制。ALD 与肠道菌群的相互作用涉及多个层面, 但具体分子机制和因果关系仍需进一步探索。

3 通过调控肠道菌群改善酒精性肝病

3.1 益生菌

益生菌是一类非致病性微生物, 其作用是调节和维持肠道微生物群的平衡^[53]。研究表明,

益生菌能通过调节肠道菌群、促进脂肪酸氧化及下调炎症信号等机制来改善或预防酒精性肝损伤^[54]。Ding 等^[55]研究发现, 植物乳植杆菌 (*Lactiplantibacillus plantarum*) ZY08 可显著减轻酒精相关的脂肪肝变性、肝损伤、肠道屏障损伤, 并降低血浆内毒素水平, 此外还影响了与脂质代谢相关的肝脏基因表达; 植物乳植杆菌 ZY08 通过恢复菌群丰度[包括布劳特氏菌属 (*Blautia*)、震颤杆菌属 (*Oscillibacter*)]有效恢复肠道菌群稳态, 从而提高肠道短链脂肪酸含量。Gu 等^[56]研究发现, 鼠李糖乳酪杆菌 (*Lactocaseibacillus rhamnosus*) LRa05 通过降低甘油三酯 (triglyceride, TG)、谷氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST) 的含量抑制炎症反应, 显著减轻酒精性肝损伤; 通过刺激结肠组织中 ZO-1、Occludin 和 Claudin 的表达, LRa05 还增强了肠道屏障功能。Dong 等^[57]发现, 长双歧杆菌长亚种 (*Bifidobacterium longum* subsp. *longum*) BL21 降低了 ALD 小鼠肝脏中的丙二醛浓度, 并增加了超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽浓度, 显著减轻酒精诱导的肝脏氧化应激; TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平显著降低, 同时增加了双歧杆菌及阿克曼氏菌的相对丰度, 表明 BL21 通过增强肝脏抗氧化能力和调节肠道微生物群改善了 ALD。梁梓华等^[58]研究表明, 类干酪乳杆菌 (*Lactobacillus paracasei*) LP-FZU103 对酒精性肝损伤具有一定的防控作用, 可以提高乙醇代谢相关酶的活性, 调控肝脏代谢相关功能基因的表达, 并提升肠道内部分有益菌的丰度, 促进肠道菌群的稳态, 从而有效预防 ALD 的发生发展。Gupta 等^[59]对 AH 患者的研究中给予干预组鼠李糖乳杆菌 R0011 和鼠李糖乳杆菌 R0052 持续 7 d, 结果发现益生菌改善了 Child-Pugh 评分, 降低了 ALT 和 γ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT) 的水平, 并改变了肠道微生物组成, 拟杆菌门的比例增加, 而假单胞菌门和梭杆菌门的比例降

低。Hsieh 等^[60]对酒精性脂肪性肝炎 (alcoholic steatohepatitis, ASH) 患者的研究中发现, 乳酸菌菌株 TSP05、TSF331 和 TSR332 减少了氧化应激和炎症反应, 从而防止 ASH 的发展和肝损伤。Kirpich 等^[61]给予 ALD 患者两歧双歧杆菌和植物乳植杆菌 8PA3 治疗 5 d, 发现患者肠道内双歧杆菌数量和乳酸杆菌均显著增加, 还通过减轻氧化反应改善了肝损伤。

基于通过补充益生菌调控肠道菌群失调来治疗 ALD 患者目前已有许多临床证据。多项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 显示益生菌 (如 VSL#3 复合制剂) 可降低 ALD 患者血清内毒素、炎症标志物, 并改善 Child-Pugh 评分^[62]。此外, 临床效果显示单菌株效果有限, 多菌株联合或与益生元 (合生元) 联用更具潜力。然而, 该疗法的菌株特异性强, 需个性化选择, 长期使用可能引发菌群依赖性; 另外, 长期饮酒导致肠道致病菌过度增殖可能降低益生菌的定植能力。

3.2 中草药

近期, 白鲁源等^[63]以柴芍六君子汤来改善酒精性肝损伤, 研究发现该汤药中、高剂量组的小鼠肠道肠杆菌、肠球菌明显降低, 乳酸杆菌及双歧杆菌的丰度明显升高, 结果表明柴芍六君子汤具有调节小鼠肠道菌群、改善肝功能的作用。Zhang 等^[64]的研究发现, 金银花可通过调节肠道微生物介导的 FXR-FGF15 信号通路并抑制脂质和胆汁酸积累来减少酒精诱导的肝损伤, 而其制备的浓缩蓝忍冬汁显著降低了 ALD 小鼠血清 TG 和总胆固醇 (total cholesterol, TC) 的增加以及肝脏中脂肪颗粒的积累, 同时增加了肝脏中 AMPK、过氧化物酶体增植物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α) 和肉碱棕榈酰转移酶 1B (carnitine palmitoyltransferase 1B, CPT1B) 的蛋白表达, 证明蓝忍冬汁可以减少脂质和胆汁酸在肝胆中的积累, 从而发挥保肝作用。Liu 等^[65]研究发现, 使用菊花水提取物显著减轻了 ALD 大鼠的肝脂

肪变性、高脂血症和肝损伤,并维持了芽孢杆菌门与拟杆菌门的比率,同时减少有害细菌(如梭菌属、普氏栖粪杆菌),改变了肠道微生物群的整体结构。Liu 等^[66]研究发现,使用沙棘和黄芪多糖可改善酒精性脂肪肝病小鼠的肝功能损害和脂质积累,并增加了菌群 S24-7 的相对丰度,降低毛螺菌科的相对丰度。王林霞等^[67]研究中给予对照组多烯磷脂酰胆碱注射液,观察组在对照组治疗基础上给予丹参川芎嗪注射液静脉滴注,结果表明 AST、ALT 等水平显著下降,观察组的总有效率显著高于对照组,此外观察组的双歧杆菌明显高于对照组,而大肠杆菌、肠球菌以及血清脂肪酶、过氧化脂质、一氧化氮合成酶水平显著低于对照组。吴景波^[68]给予对照组患者护肝片治疗,观察组给予茵陈五苓散加减方治疗,认为茵陈五苓散可有效帮助湿热蕴脾型酒精性肝病患者改善肝功能指标,并减轻了患者恶心、巩膜黄染、肢体困乏等症状。郭群^[69]研究发现,天然牛磺酸复方可明显改善酒精性肝病(肝郁脾虚兼血瘀症)患者的临床症状,减轻患者不适,具有保护肝功能、减轻肝纤维化的作用,且无明显毒副作用。虽然中草药在缓解 ALD 患者临床症状方面已显现疗效,但其对肠道微生物生态系统的调节作用及菌群-宿主互作机制的研究存在显著空白,未来亟需通过多组学整合分析揭示其跨维度治疗靶点,以推动肝肠轴理论指导下的精准中药干预策略发展。

尽管目前中草药研究已显示出可改善 ALD,但中草药的主要成分复杂,其中具体何种成分起何种作用以及如何起效、治疗靶点、代谢过程、安全性等方面还有待研究;其次,当前研究的临床证据尚不足,且疗效评价缺乏统一标准;再次,中草药的取材、炮制加工及复方制剂中配伍比例、剂量难以标准化,影响疗效的稳定发挥;最后,部分中草药本身具有肝毒性,可能加重患者肝脏负担,此外中西联合治疗间的药物协同作用机制尚不明晰。

3.3 粪便微生物群移植

粪便微生物群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是一种重建肠道菌群的疗法,即将健康人粪便中的功能菌群通过一定方式移植到患者肠道内,调节肠道菌群失衡,重建具有正常功能的肠道微生态系统^[70]。目前, FMT 在许多疾病中展现了良好的治疗效果。在 Bajaj 等^[71]的研究中,患者接受了单次 FMT 灌肠,联合或不联合抗生素发现 FMT 增加了肠道微生物群的多样性和有益菌群的数量,且接受 FMT 的患者发生 AH 的几率显著降低^[71]。Philips 等^[72]的研究跟踪了接受 FMT 治疗的 AH 患者的 1 年生存率,结果显示多达 87.5% 的 FMT 患者存活了 1 年,而对照组患者的存活率仅为 33.5%。Ferrere 等^[73]将酒精抵抗性供体小鼠的粪菌移植到酒精敏感的受体小鼠中,发现 FMT 可保护酒精敏感小鼠免受酒精诱导的拟杆菌耗竭;此外, FMT 治疗还可预防酒精喂养小鼠的脂肪变性,表明其在预防 ALD 发展方面具有潜在益处。在 Philips 等^[72]进行的一项小规模试点研究中,8 名不符合类固醇治疗条件的严重酒精性肝炎患者接受了健康供体的 FMT 治疗,结果显示 FMT 后肝病严重程度指标显著改善,且对患者的肠道菌群调节和预后改善具有积极影响。FMT 有助于恢复平衡的肠道微生物群组成,并已成为慢性肝病的潜在治疗选择之一。

目前,已有许多研究报道 FMT 可显著减轻酒精诱导的小鼠肝损伤及炎症,而在人体实验中 FMT 也被发现能够改善 ALD 患者的肝功能(如 ALT、AST 水平下降)及肠道通透性,但相关研究的样本量较小(如 NCT03091010 试验);此外, FMT 在非酒精性和酒精性肝脂肪变性的动物模型和临床试验中均显示出其有益作用。然而, FMT 目前仍面临一些可行性挑战,主要包括安全性和长期疗效问题:由于 ALD 患者免疫力低下,需严格筛选供体以避免病原体传播,此外仍需更多大样本随机对照试验来验证其安全性和有效性。尽管如此, FMT 在微生态医学

领域的潜力不容忽视,未来随着合成生物学、多组学分析及人工智能技术的不断发展融合,FMT有望成为一种精准、个性化的微生态疗法,从而为ALD的治疗提供一种新的方向或策略。

4 展望

近年来,随着微生物组学和代谢组学技术的飞速发展,肠道菌群及其代谢产物在ALD中的作用逐渐成为研究热点,并取得了显著进展。深入探究肠道菌群及其代谢产物与酒精性肝病相互作用的分子机制,将有助于发现新的治疗靶点和干预策略。例如,开发针对特定肠道菌群代谢产物的拮抗剂或激动剂,也可通过对不同组学数据的综合分析构建更完整的肠道菌群-宿主互作网络,发现关键的调控节点和信号通路。此外,目前用于治疗酒精性肝病的疗法仍存在诸多挑战,未来应针对这些疗法进行完善,制定一套安全、完整的标准化方案,并针对这些疗法进行风险评估及预期治疗效果分析,同时制定应对突发情况的备用方案。未来,随着多组学技术的深度整合与肠道微生态调控策略的创新突破,酒精性肝病的防治有望通过靶向重塑肠道菌群-宿主代谢轴实现精准干预,为代谢性肝病治疗开辟“肠-肝对话”的新纪元。

作者贡献声明

吕威志:撰写文章,编辑;刘辉:提出概念,获取基金,提供资源;乔艺:方法论,审阅。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

- [1] SARIN SK, KUMAR M, ESLAM M, GEORGE J, AL MAHTAB M, AKBAR SMF, JIA JD, TIAN QJ, AGGARWAL R, MULJONO DH, OMATA M, OOKA Y, HAN KH, LEE HW, JAFRI W, BUTT AS, CHONG CH, LIM SG, PWU RF, CHEN DS. Liver diseases in the Asia-Pacific Region: a lancet gastroenterology & hepatology commission[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 5(2): 167-228.
- [2] 聂文. 金华火腿中的寡肽和脂肪酸对小鼠酒精性肝损伤的预防作用及其机制研究[D]. 合肥:合肥工业大学, 2022.
- [3] NIE W. The preventive effect and mechanism of oligopeptides and fatty acids in Jinhua ham on alcoholic liver injury in mice[D]. Hefei: Hefei University of Technology, 2022 (in Chinese).
- [3] DEVARBHAVI H, ASRANI SK, ARAB JP, NARTEY YA, POSE E, KAMATH PS. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. *Journal of Hepatology*, 2023, 79(2): 516-537.
- [4] ZHANG X, DONG ZC, FAN H, YANG QK, YU GL, PAN EZ, HE NN, LI XQ, ZHAO PP, FU M, DONG JQ. Scutellarin prevents acute alcohol-induced liver injury via inhibiting oxidative stress by regulating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting inflammation by regulating the AKT, p38 MAPK/NF- κ B pathways[J]. *Journal of Zhejiang University: Science B*, 2023, 24(7): 617-631.
- [5] TAN HK, YATES E, LILLY K, DHANDA AD. Oxidative stress in alcohol-related liver disease[J]. *World Journal of Hepatology*, 2020, 12(7): 332-349.
- [6] YAN CY, HU WT, TU JQ, LI JY, LIANG QL, HAN SX. Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 300.
- [7] LIU H, LI XN, WANG ZY, LI L, LI YC, YAN HY, YUAN Y. Elaidic acid leads to mitochondrial dysfunction via mitochondria-associated membranes triggers disruption of mitochondrial calcium fluxes[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2024, 13(1): 287-298.
- [8] MARIN V, POULSEN K, ODENA G, McMULLEN MR, ALTAMIRANO J, SANCHO-BRU P, TIRIBELLI C, CABALLERIA J, ROSSO N, BATALLER R, NAGY LE. Hepatocyte-derived macrophage migration inhibitory factor mediates alcohol-induced liver injury in mice and patients[J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 67(5): 1018-1025.
- [9] JEON S, CARR R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism[J]. *Journal of Lipid Research*, 2020, 61(4): 470-479.
- [10] GUO C, SHANGGUAN Y, ZHANG MR, RUAN YX, XUE GQ, MA JF, YANG J, QIU LX. Rosmarinic acid alleviates ethanol-induced lipid accumulation by repressing fatty acid biosynthesis[J]. *Food & Function*, 2020, 11(3): 2094-2106.
- [11] YOU M, MATSUMOTO M, PACOLD CM, CHO WK, CRABB DW. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(6): 1798-1808.
- [12] WANG R, TANG RQ, LI B, MA X, SCHNABL B, TILG H. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2020, 18(1): 4-17.
- [13] PHILIPS CA, AUGUSTINE P, YEROL PK, RAMESH GN, AHAMED R, RAJESH S, GEORGE T, KUMBAR S. Modulating the intestinal microbiota: therapeutic

- opportunities in liver disease[J]. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2020, 8(1): 87-99.
- [14] LANG S, FAIRFIELD B, GAO B, DUAN Y, ZHANG XL, FOUTS DE, SCHNABL B. Changes in the fecal bacterial microbiota associated with disease severity in alcoholic hepatitis patients[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1785251.
- [15] GRANDER C, ADOLPH TE, WIESER V, LOWE P, WRZOSEK L, GYONGYOSI B, WARD DV, GRABHERR F, GERNER RR, PFISTER A, ENRICH B, CIOCAN D, MACHEINER S, MAYR L, DRACH M, MOSER P, MOSCHEN AR, PERLEMUTER G, SZABO G, CASSARD AM, TILG H. Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease[J]. *Gut*, 2018, 67(5): 891-901.
- [16] GRANDER C, GRABHERR F, SPADONI I, ENRICH B, OBERHUBER G, RESCIGNO M, TILG H. The role of gut vascular barrier in experimental alcoholic liver disease and *A. muciniphila* supplementation[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1851986.
- [17] MUTLU EA, GILLEVET PM, RANGWALA H, SIKAROODI M, NAQVI A, ENGEN PA, KWASNY M, LAU CK, KESHAVARZIAN A. Colonic microbiome is altered in alcoholism[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2012, 302(9): G966-G978.
- [18] CHEN YF, YANG FL, LU HF, WANG BH, CHEN YB, LEI DJ, WANG YZ, ZHU BL, LI LJ. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2): 562-572.
- [19] CHU HK, DUAN Y, LANG S, JIANG L, WANG YH, LLORENTE C, LIU JY, MOGAVERO S, BOSQUES-PADILLA F, ABRALDES JG, VARGAS V, TU XM, YANG L, HOU XH, HUBE B, STÄRKEL P, SCHNABL B. The *Candida albicans* exotoxin candidalysin promotes alcohol-associated liver disease[J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(3): 391-400.
- [20] TUOMISTO S, PESSI T, COLLIN P, VUENTO R, AITTONIEMI J, KARHUNEN PJ. Changes in gut bacterial populations and their translocation into liver and ascites in alcoholic liver cirrhotics[J]. *BMC Gastroenterology*, 2014, 14: 40.
- [21] DUAN Y, LLORENTE C, LANG S, BRANDL K, CHU HK, JIANG L, WHITE RC, CLARKE TH, NGUYEN K, TORRALBA M, SHAO Y, LIU JY, HERNANDEZ-MORALES A, LESSOR L, RAHMAN IR, MIYAMOTO Y, LY M, GAO B, SUN WZ, KIESEL R, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease[J]. *Nature*, 2019, 575(7783): 505-511.
- [22] BAJAJ JS, KAKIYAMA G, ZHAO D, TAKEI H, FAGAN A, HYLEMON P, ZHOU HP, PANDAK WM, NITTONO H, FIEHN O, SALZMAN N, HOLTZ M, SIMPSON P, GAVIS EA, HEUMAN DM, LIU RP, KANG DJ, SIKAROODI M, GILLEVET PM. Continued alcohol misuse in human cirrhosis is associated with an impaired gut-liver axis[J]. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 2017, 41(11): 1857-1865.
- [23] ZHONG XD, CUI P, JIANG JJ, NING CY, LIANG BY, ZHOU J, TIAN L, ZHANG Y, LEI T, ZUO TP, YE L, HUANG JG, CHEN H. *Streptococcus*, the predominant bacterium to predict the severity of liver injury in alcoholic liver disease[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 649060.
- [24] KIM SS, EUN JW, CHO HJ, SONG DS, KIM CW, KIM YS, LEE SW, KIM YK, YANG J, CHOI J, YIM HJ, CHEONG JY. Microbiome as a potential diagnostic and predictive biomarker in severe alcoholic hepatitis[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 53(4): 540-551.
- [25] ADDOLORATO G, PONZIANI FR, DIONISI T, MOSONI C, VASSALLO GA, SESTITO L, PETITO V, PICCA A, MARZETTI E, TARLI C, MIRIJELLO A, ZOCCO MA, LOPETUSO LR, ANTONELLI M, RANDO MM, PARONI STERBINI F, POSTERARO B, SANGUINETTI M, GASBARRINI A. Gut microbiota compositional and functional fingerprint in patients with alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease[J]. *Liver International*, 2020, 40(4): 878-888.
- [26] HARTMANN P, LANG S, ZENG SL, DUAN Y, ZHANG XL, WANG YH, BONDAREVA M, KRUGLOV A, FOUTS DE, STÄRKEL P, SCHNABL B. Dynamic changes of the fungal microbiome in alcohol use disorder[J]. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12: 699253.
- [27] DUKIĆ M, RADONJIĆ T, JOVANOVIĆ I, ZDRAVKOVIĆ M, TODOROVIĆ Z, KRAIŠNIK N, ARANĐELOVIĆ B, MANDIĆ O, POPADIĆ V, NIKOLIĆ N, KLAŠNJA S, MANOJLOVIĆ A, DIVAC A, GAČIĆ J, BRAJKOVIĆ M, OPRIĆ S, POPOVIĆ M, BRANKOVIĆ M. Alcohol, inflammation, and microbiota in alcoholic liver disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(4): 3735.
- [28] LIU Y, YU XJ, ZHAO JX, ZHANG H, ZHAI QX, CHEN W. The role of MUC₂ mucin in intestinal homeostasis and the impact of dietary components on MUC₂ expression[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 164: 884-891.
- [29] AN LX, WIRTH U, KOCH D, SCHIRREN M, DREFS M, KOLIOGIANNIS D, NIEß H, ANDRASSY J, GUBA M, BAZHIN AV, WERNER J, KÜHN F. The role of gut-derived lipopolysaccharides and the intestinal barrier in fatty liver diseases[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2022, 26(3): 671-683.
- [30] LOWE PP, GYONGYOSI B, SATISHCHANDRAN A, IRACHETA-VELLVE A, CHO Y, AMBADE A, SZABO G. Reduced gut microbiome protects from alcohol-induced neuroinflammation and alters intestinal and brain inflammasome expression[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 298.
- [31] KOURKOUMPETIS T, SOOD G. Pathogenesis of alcoholic liver disease: an update[J]. *Clinics in Liver Disease*, 2019, 23(1): 71-80.
- [32] LI M, HE Y, ZHOU Z, RAMIREZ T, GAO YQ, GAO YH, ROSS RA, CAO HX, CAI Y, XU MJ, FENG DC, ZHANG P, LIANGPUNSAKUL S, GAO B. microRNA-223 ameliorates alcoholic liver injury by inhibiting the IL-6-p47^{phox}-oxidative stress pathway in neutrophils[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 705-715.

- [33] INAMINE T, YANG AM, WANG LR, LEE KC, LLORENTE C, SCHNABL B. Genetic loss of immunoglobulin a does not influence development of alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2016, 40(12): 2604-2613.
- [34] GU M, SAMUELSON DR, TAYLOR CM, MOLINA PE, LUO M, SIGGINS RW, SHELLITO JE, WELSH DA. Alcohol-associated intestinal dysbiosis alters mucosal-associated invariant T-cell phenotype and function[J]. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2021, 45(5): 934-947.
- [35] LIU H, LI XN, LI L, LI YC, YAN HY, PANG Y, LI WL, YUAN Y. Elaidic acid-induced intestinal barrier damage led to gut-liver axis derangement and triggered NLRP3 inflammasome in the liver of SD rats[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2024, 13(3): 1279-1291.
- [36] MERONI M, LONGO M, DONGIOVANNI P. Alcohol or gut microbiota: who is the guilty? [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(18): 4568.
- [37] THOMAS C, GIOIELLO A, NORIEGA L, STREHLE A, OURY J, RIZZO G, MACCHIARULO A, YAMAMOTO H, MATAKI C, PRUZANSKI M, PELLICCIARI R, AUWERX J, SCHOONJANS K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis[J]. *Cell Metabolism*, 2009, 10(3): 167-177.
- [38] ZARRINPAR A, LOOMBA R. Review article: the emerging interplay among the gastrointestinal tract, bile acids and incretins in the pathogenesis of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 36(10): 909-921.
- [39] MOURIES J, BRESCIA P, SILVESTRI A, SPADONI I, SORRIBAS M, WIEST R, MILETI E, GALBIATI M, INVERNIZZI P, ADORINI L, PENNA G, RESCIGNO M. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 71(6): 1216-1228.
- [40] COPPLE BL, LI TG. Pharmacology of bile acid receptors: evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules[J]. *Pharmacological Research*, 2016, 104: 9-21.
- [41] LIU YL, LIU T, ZHAO X, GAO YH. New insights into the bile acid-based regulatory mechanisms and therapeutic perspectives in alcohol-related liver disease[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2022, 79(9): 486.
- [42] SHEN R, KE LX, LI Q, DANG X, SHEN SL, SHEN JM, LI SQ, LIANG LJ, PENG BG, KUANG M, MA Y, YANG ZH, HUA YP. Abnormal bile acid-microbiota crosstalk promotes the development of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology International*, 2022, 16(2): 396-411.
- [43] KAKIYAMA G, HYLEMON PB, ZHOU HP, PANDAK WM, HEUMAN DM, KANG DJ, TAKEI H, NITTONO H, RIDLON JM, FUCHS M, GURLEY EC, WANG Y, LIU RP, SANYAL AJ, GILLEVET PM, BAJAJ JS. Colonic inflammation and secondary bile acids in alcoholic cirrhosis[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2014, 306(11): G929-G937.
- [44] BRANDL K, HARTMANN P, JIH LJ, PIZZO DP, ARGEMI J, VENTURA-COTS M, COULTER S, LIDDLE C, LING L, ROSSI SJ, DePAOLI AM, LOOMBA R, MEHAL WZ, FOUTS DE, LUCEY MR, BOSQUES-PADILLA F, MATHURIN P, LOUVET A, GARCIA-TSAO G, VERNA EC, et al. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis[J]. *Journal of Hepatology*, 2018, 69(2): 396-405.
- [45] MANLEY S, DING WX. Role of farnesoid X receptor and bile acids in alcoholic liver disease[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2015, 5(2): 158-167.
- [46] QU PX, ROM O, LI K, JIA LY, GAO XJ, LIU ZP, DING SS, ZHAO MM, WANG HQ, CHEN SS, XIONG XL, ZHAO Y, XUE C, ZHAO Y, CHU CS, WEN B, FINNEY AC, ZHENG ZW, CAO WB, ZHAO JP, et al. DT-109 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis in nonhuman Primates[J]. *Cell Metabolism*, 2023, 35(5): 742-757.e10.
- [47] SHANMUGHAM M, BELLANGER S, LEO CH. Gut-derived metabolite, trimethylamine-N-oxide (TMAO) in cardio-metabolic diseases: detection, mechanism, and potential therapeutics[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(4): 504.
- [48] JANEIRO MH, RAMÍREZ MJ, MILAGRO FI, MARTÍNEZ JA, SOLAS M. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1398.
- [49] HELSLEY RN, MIYATA T, KADAM A, VARADHARAJAN V, SANGWAN N, HUANG EC, BANERJEE R, BROWN AL, FUNG KK, MASSEY WJ, NEUMANN C, ORABI D, OSBORN LJ, SCHUGAR RC, McMULLEN MR, BELLAR A, POULSEN KL, KIM A, PATHAK V, MRDJEN M, et al. Gut microbial trimethylamine is elevated in alcohol-associated hepatitis and contributes to ethanol-induced liver injury in mice[J]. *eLife*, 2022, 11: e76554.
- [50] THEOFILIS P, VORDONI A, KALAITZIDIS RG. Trimethylamine N-oxide levels in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolites*, 2022, 12(12): 1243.
- [51] LI XS, WANG ZN, CAJKA T, BUFFA JA, NEMET I, HURD AG, GU XD, SKYE SM, ROBERTS AB, WU YP, LI L, SHAHEN CJ, WAGNER MA, HARTIALA JA, KERBY RL, ROMANO KA, HAN Y, OBEID S, LÜSCHER TF, ALLAYEE H, et al. Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(6): e99096.
- [52] ZHAO MM, ZHAO L, XIONG XL, HE Y, HUANG W, LIU ZH, JI L, PAN B, GUO XF, WANG LB, CHENG S, XU M, YANG HY, YIN YX, GARCIA-BARRIO MT, CHEN YE, MENG XB, ZHENG LM. 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.e27.
- [53] XIE RN, JIANG P, LIN L, JIANG J, YU B, RAO JJ, LIU H, WEI W, QIAO Y. Oral treatment with *Lactobacillus*

- reuteri* attenuates depressive-like behaviors and serotonin metabolism alterations induced by chronic social defeat stress[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2020, 122: 70-78.
- [54] NICULESCU LS, DULCEANU MD, STANCU CS, CARNUTA MG, BARBALATA T, SIMA AV. Probiotics administration or the high-fat diet arrest modulates microRNAs levels in hyperlipidemic hamsters[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 56: 295-302.
- [55] DING QC, CAO FW, LAI SL, ZHUGE H, CHANG KX, VALENCAK TG, LIU JX, LI ST, REN DX. *Lactiplantibacillus plantarum* ZY08 relieves chronic alcohol-induced hepatic steatosis and liver injury in mice via restoring intestinal flora homeostasis[J]. *Food Research International*, 2022, 157: 111259.
- [56] GU J, CHEN Y, WANG J, GAO Y, GAI Z, ZHAO Y, XU F. *Lacticaseibacillus rhamnosus* LRa05 alleviated liver injury in mice with alcoholic fatty liver disease by improving intestinal permeability and balancing gut microbiota[J]. *Beneficial Microbes*, 2024, 15(5): 481-493.
- [57] DONG Y, WU ZY, GAI ZH, HAN M. *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BL21 ameliorates alcoholic liver disease in mice through enhancement of the hepatic antioxidant capacity and modulation of the gut microbiota[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2023, 134(11): 1xad251.
- [58] 梁梓华, 李嘉仪, 谢林惠, 杨梓翔, 尤适泽, 吴超, 李文龙, 艾连中, 倪莉, 吕旭聪, 陈有挺. 副干酪乳杆菌FZU103对小鼠酒精性肝损伤的防控作用[J]. *食品科学*, 2024, 45(7): 135-144.
- LIANG ZH, LI JY, XIE LH, YANG ZY, YOU SZ, WU C, LI WL, AI LZ, NI L, LÜ XC, CHEN YT. Preventive effect of *Lactobacillus paracasei* FZU103 on alcoholic liver injury in mice[J]. *Food Science*, 2024, 45(7): 135-144 (in Chinese).
- [59] GUPTA H, KIM SH, KIM SK, HAN SH, KWON HC, SUK KT. Beneficial shifts in gut microbiota by *Lacticaseibacillus rhamnosus* R0011 and *Lactobacillus helveticus* R0052 in alcoholic hepatitis[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(7): 1474.
- [60] HSIEH PS, CHEN CW, KUO YW, HO HH. *Lactobacillus* spp. reduces ethanol-induced liver oxidative stress and inflammation in a mouse model of alcoholic steatohepatitis[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21(3): 188.
- [61] KIRPICH IA, SOLOVIEVA NV, LEIKHTER SN, SHIDAKOVA NA, LEBEDEVA OV, SIDOROV PI, BAZHUKOVA TA, SOLOVIEV AG, BARVE SS, McCLAIN CJ, CAVE M. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study[J]. *Alcohol*, 2008, 42(8): 675-682.
- [62] DHIMAN RK, RANA B, AGRAWAL S, GARG A, CHOPRA M, THUMBURU KK, KHATTRI A, MALHOTRA S, DUSEJA A, CHAWLA YK. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*, 2014, 147(6): 1327-37.e3.
- [63] 白鲁源, 孙光碧, 杨丽, 王贞丽. 柴芍六君子汤对酒精性肝损伤小鼠的治疗作用及机制[J]. *精准医学杂志*, 2024, 39(3): 242-246.
- BAI LY, SUN GB, YANG L, WANG ZL. Therapeutic effect of Chaishao Liujunzi Decoction on mice with alcoholic liver damage and its mechanism[J]. *Journal of Precision Medicine*, 2024, 39(3): 242-246 (in Chinese).
- [64] ZHANG BX, NIU LJ, HUANG XW. *Lonicera caerulea* juice alleviates alcoholic liver disease by regulating intestinal flora and the FXR-FGF15 signaling pathway[J]. *Nutrients*, 2023, 15(18): 4025.
- [65] LIU D, ZHAN JT, WANG SQ, CHEN LY, ZHU QQ, NIE RL, ZHOU XX, ZHENG W, LUO X, WANG B, NIE J, YE XC. *Chrysanthemum morifolium* attenuates metabolic and alcohol-associated liver disease via gut microbiota and PPAR α/γ activation[J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155774.
- [66] LIU JY, KONG LZ, SHAO MT, SUN CH, LI CX, WANG YY, CHAI X, WANG YL, ZHANG Y, LI XL, ZHAO H. Seabuckthorn polysaccharide combined with *Astragalus* polysaccharide ameliorate alcoholic fatty liver by regulating intestinal flora[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 1018557.
- [67] 王林霞, 倪美鑫, 黄向华. 丹参川芎嗪注射液联合多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病的疗效分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(9): 1136-1139.
- [68] 吴景波. 茵陈五苓散加减治疗湿热蕴脾型酒精性肝病的效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(26): 51-52.
- [69] 郭群. 天然牛磺酸复方治疗酒精性肝病的临床观察[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- GUO Q. Clinical observation of taurine compound in the treatment of alcoholic liver disease[D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2019 (in Chinese).
- [70] RAO JJ, QIAO Y, XIE RN, LIN L, JIANG J, WANG CM, LI GY. Fecal microbiota transplantation ameliorates stress-induced depression-like behaviors associated with the inhibition of glial and NLRP3 inflammasome in rat brain[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2021, 137: 147-157.
- [71] BAJAJ JS, SALZMAN NH, ACHARYA C, STERLING RK, WHITE MB, GAVIS EA, FAGAN A, HAYWARD M, HOLTZ ML, MATHERLY S, LEE H, OSMAN M, SIDDIQUI MS, FUCHS M, PURI P, SIKAROODI M, GILLEVET PM. Fecal microbial transplant capsules are safe in hepatic encephalopathy: a phase 1, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2019, 70(5): 1690-1703.
- [72] PHILIPS CA, PANDE A, SHASTHRY SM, JAMWAL KD, KHILLAN V, CHANDEL SS, KUMAR G, SHARMA MK, MAIWALL R, JINDAL A, CHOUDHARY A, HUSSAIN MS, SHARMA S, SARIN SK. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2017, 15(4): 600-602.
- [73] FERRERE G, WRZOSEK L, CAILLEUX F, TURPIN W, PUCHOIS V, SPATZ M, CIOCAN D, RAINTEAU D, HUMBERT L, HUGOT C, GAUDIN F, NOORDINE ML, ROBERT V, BERREBI D, THOMAS M, NAVEAU S, PERLEMUTER G, CASSARD AM. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice[J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 66(4): 806-815.