

肠道菌群与慢性肝病相关研究进展

全敏¹, 邢卉春¹ (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病三科, 北京 100015)

摘要: 肠道菌群对人体健康的影响日益引起国内外关注。肠道菌群与肝病发生发展的相关研究也越来越多。肠道菌群不但直接影响肠道疾病, 其也能通过“肠肝对话”影响肝脏代谢和免疫, 在多种慢性肝病如非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、肝硬化和原发性肝癌的发生发展中具有重要作用。本文就肠道菌群与多种肝病的相互作用及在肝病治疗中的应用进行综述。

关键词: 肝病, 慢性; 肠道菌群; 益生菌

Research progress on intestinal flora and chronic liver diseases

QUAN Min¹, XING Hui-chun¹ (Department of Hepatology Division 3, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: The influence of intestinal flora on human health has attracted increasing attentions at home and abroad. Studies on intestinal microflora and the occurrence and development of liver diseases are emerging one after another. Intestinal flora not only directly affects the intestinal diseases of the organs in which it is located, but also affects many functions such as liver metabolism and immunity through “entero-hepatic dialogue”, it plays an important role in the occurrence and development of a variety of chronic liver diseases, such as non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, liver cirrhosis and primary liver cancer. This article reviewed the interaction between intestinal flora and various liver diseases and its application in the treatment of liver diseases.

Key words: Liver diseases, chronic ; Intestinal flora; Probiotics

肠稳态是指人体肠道黏膜屏障和肠道微生态(包括肠道菌群、营养和代谢产物等)相互作用所构成的动态平衡状态。肠道正常菌群和肠黏膜结合形成的机械屏障、免疫屏障与生物屏障可维护机体内环境稳定并有效阻止有害物质的入侵。近年来,越来越多的研究发现肝脏疾病与肠道菌群的关系密切,不同肝病会使肠道菌群的分布和丰度发生不同改变,调节肠道菌群作为治疗慢性肝病的靶向目标日益受到关注。

1 肠道微生物及肠黏膜屏障

肠道微生物的构成种类较多,其中细菌有1000~1200种,占99%。厚壁菌、拟杆菌、放线菌和变形杆菌是组成人体肠道菌群的主要门类,种类达500种以上。从近端肠道到远端肠道、pH值、含氧量及肠道蠕动模式均可对细菌的种类和丰度产生一定的影响,近端肠道主要为需氧型细菌,远端主

要为厌氧型细菌,这些肠道菌群是肠道微生态重要而复杂的一部分^[1]。

肠道微生物对维持人体健康极其重要,人体进食后,复杂化合物不能完全被消化酶分解,肠道微生物可帮助分解这部分化合物并提供能量或合成新物质,还可产生短链脂肪酸以保护肠道上皮屏障的完整性。由于肠黏膜屏障,肠道内绝大多数微生物及产物无法进入人体,但仍有少量会进入血液循环。肠道血液及其中的细菌、毒素和抗原等会通过门静脉和肝动脉进入肝脏,肝血窦中的免疫细胞如自然杀伤细胞、库普弗细胞、T细胞及肝星状细胞等会清除细菌及其产物。因此肝脏在肠道与血液系统间充当过滤器功能,并维持免疫功能的激活,肝脏还可分泌胆汁促进胃肠道蠕动,其与肠道关系紧密,被称为“肠-肝轴”。

肠黏膜屏障可阻止病原体和有害物质通过黏膜层入血,以维持内环境的稳定^[2]。肠黏膜屏障按照功能区分主要由机械、化学、免疫和生物4种屏障构成。其中生物屏障主要由肠道细菌组成,肠道有益菌可分泌多种酶,抑制致病菌入侵,并刺激机体免疫系统的发育和成熟,部分菌群可刺激Toll样受

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.005

基金项目:北京市重点实验室开放研究课题(DTKF201704);北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心项目(XXT26);北京市医院管理局扬帆计划(XMLX201837);“十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治(2018ZX10302206-003-006);吴阶平医学基金会(LDWJPMF-103-17001)

通讯作者:邢卉春 Email: hchxing@sohu.com

体(Toll-like receptor, TLR)诱导肠上皮细胞的增殖,增强细胞骨架蛋白,巩固肠黏膜上皮紧密连接,防止有害菌对肠上皮细胞的破坏。肠道菌群失衡时,致病菌分泌的肠毒素使肠黏膜通透性增高,尤其是革兰阴性杆菌的过度增殖,从而出现内毒素血症。致病菌分泌的免疫抑制性蛋白可致黏膜免疫失调,细菌及其代谢产物大量移位至肠外器官,激活异常免疫反应,故肠道正常菌的稳定对整个肠黏膜屏障的完整性有着不可替代的作用^[3]。

2 肠道菌群与不同肝脏疾病间的相互影响

2.1 酒精性肝病 酒精性肝病是全球性疾病,是我国目前最常见的肝脏疾病之一,近年来发病率不断升高。酒精所致肝病发病的一般规律为:长期慢性的肝脏炎症导致肝功能损伤,由脂肪肝向肝炎、肝纤维化及肝硬化逐渐进展。酒精性肝病对肠道菌群的影响主要包括酒精本身及其代谢产物对肠道通透性及脂代谢通路的影响^[4]。研究表明,酒精可通过诱导紧密连接相关蛋白 ZO-1 和 claudin-1 表达的改变,以剂量和时间依赖的方式增加肠上皮屏障的通透性^[5]。与其他病因导致的肝病不同,酒精本身可导致肠道微生态紊乱^[6],酒精摄入后会改变肠道菌群的构成比及种群丰度,研究证实酒精摄入后会出现优势菌门的改变,包括放线菌、变形杆菌数量增加,拟杆菌及厚壁菌门的比值增加,优势菌群的改变伴随着肠黏膜通透性的增加,内毒素更易入血^[7]。Wang 等^[8]研究表明,酒精可降低肠上皮 REG3 凝集素的表达,进而使黏膜相关细菌数量增加,细菌易位至肠系膜淋巴结,加重肝病病情。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是存在于线粒体内调控 ATP 和 AMP 水平的代谢感受器,当 AMPK 被激活后,肝脏对葡萄糖的摄取增加,脂肪的氧化作用增强,胆固醇和甘油三酯合成减少^[9]。固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBP)是调节脂肪合成基因的转录因子,乙醇可通过抑制 AMPK 和肝脂联素的表达使 AMPK 对下游激酶 SREBP 活化的抑制作用减弱,从而降低肝脏脂肪酸的氧化,诱导甘油三酯和胆固醇堆积,加重肝脏脂肪变,这也是酒精性脂肪肝病发病机制的重要环节。此外,AMPK 活性被乙醇抑制后,糖原分解增加,出现糖代谢异常,肝脏出现脂肪变。研究显示,酒精性肝硬化患者即使戒酒后,肠道菌的功能比非肝硬化的饮酒患者或未饮酒的患者更差,内毒素血症发生率更高^[10],且酒精性肝硬化患者戒酒后粪便中肠杆菌科细菌丰度仍增加,说明酒精相关性肠道微生态的失调在戒酒后仍持续存

在^[11]。持续饮酒的酒精性肝硬化患者肠道菌群失调更为严重,同时伴随次级胆汁酸形成的增加和胆汁酸的肠肝循环增加。因此恢复肠道菌群的正常分布和维持正常菌群的功能对酒精性肝硬化患者的预后至关重要^[12]。酒精性肝病患者比其他肝病患者更易出现肠道菌群紊乱,对调整肠道菌群的需求更为迫切。

2.2 肝硬化 肠道的血液经由门静脉系统汇集并传送至肝脏,形成“肠-肝轴”。一方面肠道中各种微生物代谢物和细菌内毒素等能够通过肠壁屏障进入门脉循环抵达肝脏,继而通过损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)激活肝脏免疫系统,诱导炎症^[13]。另一方面,肝脏可通过分泌胆汁酸经胆道进入肠道,影响肠道菌群的构成及丰度。肝脏通过胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)经典途径和甾醇-27-羟化酶(CYP27A1)替代途径合成初级胆汁酸,排入肠道后在具有胆汁盐水解酶活性细菌的作用下生成次级胆汁酸。因胆汁酸既能够直接破坏细菌外膜,也可经“胆汁酸-G 蛋白偶联受体 TGR5-法尼醇 X 受体-cAMP”途径,生成一氧化氮(NO)和白细胞介素 18(interleukin 18, IL-18)等间接影响微生物群的状态^[14,15]。肝硬化会伴随胆汁酸排泄障碍,肝硬化失代偿期患者则会出现门脉高压,进而引起肠道黏膜充血水肿,导致小肠运动障碍、肠内容物滞留;当伴有食管胃底静脉曲张破裂出血等并发症时会引起肠黏膜缺血/再灌注损伤,导致小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)及细菌移位。肠道细菌和其他微生物及其产物可通过淋巴系统或肠道屏障,造成细菌移位及内毒素血症等,引起自发性腹膜炎^[16]。Bajaj 等^[10]研究提示肝硬化患者肠道毛螺杆菌科与疣微菌科等有益的原籍菌类群丰度下降,而肠杆菌科与拟杆菌科等有害的非原籍菌类群丰度升高。肝硬化的另一并发症肝性脑病的发病机制与肠道产生的有害物质密切相关。益生菌能分泌有益成分并通过发酵肠道中的非吸收性糖,减少其他细菌的底物,其产生的过剩发酵产物在减少产氨细菌生长的同时可吸收有害细菌产生的毒素,保护肝脏及神经系统。研究表明,复方嗜酸乳杆菌片辅助治疗肝性脑病可增加患者肠道内厌氧菌的数量,减少需氧菌的数量,降低肠道内毒素及有害菌产生的血氨;同时该药还可促进肠道微生态酸化,降低肠源性血氨水平^[17]。

2.3 非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病

(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病与高脂饮食、肥胖及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关。动物实验表明,高脂饮食的大鼠肠球菌明显增加,乳酸杆菌和双歧杆菌数量下降,随着肠道菌群组成和数量的改变,肝脏脂肪变程度相应加重;给予正常饮食后,正常菌群逐渐恢复^[18],提示高脂饮食会导致肠道菌群的改变,而肠道菌群的变化则通过代谢、免疫等不同途径促进了NAFLD的进展^[19]。同样的研究显示高脂饮食小鼠肠道紧密连接蛋白表达水平降低,造成肠道通透性增加,血浆中内毒素水平上升,小肠细菌过度生长^[20]。肠道菌群亦可影响脂代谢,肠道菌群可调节小肠黏膜对单糖的吸收,使脂肪酸合成增加,并抑制肠细胞内禁食诱导的脂肪细胞因子(fasting-induced adipocyt factor, FIAF),促进脂肪细胞内甘油三酯的积累。短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)主要是膳食纤维、低聚糖及抗性淀粉等不易消化的糖类在结肠受拟杆菌属、梭菌属、双歧杆菌属等菌群酵解而产生的代谢产物,可改善肠道功能并提供营养^[21]。转录因子碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)可结合糖酵解和脂肪合成相关基因,调控糖脂代谢。SCFA通过增加ChREBP mRNA的表达来上调胰高血糖素样肽-2,提供糖异生和脂肪形成酶的作用底物,调节脂代谢及糖代谢,促进肝脏脂质合成^[22,23]。动物实验还发现SCFA可减少抗炎因子包括IL-10的表达^[24]。IR是NAFLD发病的重要因素,而肠道菌群与IR密切相关,肠道革兰阴性菌产生的脂多糖可激活胰岛细胞表面的Toll样受体配体,Toll样受体配体可刺激肝细胞产生炎症细胞因子,作用于巨噬细胞和脂肪细胞,抑制胰岛素底物磷酸化,诱发IR^[25]。

3 肠道益生菌在肝病治疗中的应用进展

肠道菌群与多种慢性肝病均密切相关,目前已有不少关于应用微生态制剂调节肠道菌群、修复肝功能、减轻肝脏炎症及辅助各种肝病治疗的研究。最新研究显示,鼠李糖乳杆菌及其培养液上清可通过增强AMPK磷酸化来改善酒精引起的肝功能损伤和脂肪变^[26]。Stadlbauer等^[27]报道了一项采用干酪乳杆菌制剂治疗酒精性肝硬化患者的开放性研究,结果显示干酪乳杆菌制剂可调节TLR4的表达及IL-10的分泌,进而修复酒精性肝硬化患者嗜中性粒细胞的吞噬能力。Grandier等^[28]发现酒精性肝病患者肠道中艾克曼菌(Akkermansia muciniphila, 简称Akk)的丰度显著减低,在酒精性肝炎小鼠模型中进一

步证实Akk可通过改善肠道黏膜屏障的通透性,增加肠道上皮紧密连接蛋白Claudin-3和Occludin的表达,减少血清中内毒素水平,减轻肝脏炎症。Kirpich等^[29]证实服用益生菌(双歧杆菌和乳酸杆菌)5 d后肠道中双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度增加,同时伴随ALT和氨基转肽酶的改善,轻度酒精性肝炎患者的炎症损伤也有改善。Han等^[30]研究了来自4个中心的117项随机对照的酒精性肝炎患者,服用益生菌包含枯草杆菌和粪场球菌7 d,粪便中的大肠杆菌丰度减少,内毒素血症减少且肝脏相关酶有所改善,但炎症细胞因子水平无明显改变。从以上关于利用益生菌改善酒精性肝病的研究来看,可选择的益生菌有限。在调节肠道菌群用于治疗酒精性肝病的道路上还需更多、更深入的研究。

目前有关调节肠道菌群治疗NAFLD的研究也较多。常用的益生菌包括乳酸菌和双歧杆菌。研究显示,益生菌可降低NAFLD患儿的ALT、AST、胆固醇、低密度脂蛋白c(low density lipoprotein C, LDL-C)、甘油三酯和腰围等指标,减轻NAFLD脂肪变及肝功能损伤^[31]。在动物模型中,干酪乳杆菌可减少果糖诱导NAFLD的发生,促进了有保护作用的紧密连接蛋白occludin在十二指肠的表达,减弱TLR-4信号级联反应,增加过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR- γ)的活动^[32]。益生菌VSL#3(一种由嗜热链球菌、几种乳酸菌和双歧杆菌组成的多菌株制剂)在NAFLD患者中的应用可通过增加PPAR- α 活性和降低TNF- α 水平、降低金属蛋白酶2和金属蛋白酶9的活性及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧化酶(cyclooxygenase, COX)-2的表达来限制肝脏的氧化和炎症损伤^[33]。特别是干酪乳杆菌代田株(LcS)可显著抑制蛋氨酸和胆碱缺乏饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),降低血清脂多糖浓度,抑制肝脏炎症和纤维化,减少结肠炎症,而双歧杆菌通过调节SIRT1介导的信号转导通路来减少NAFLD的发生^[34]。

尽管大量研究已证实益生菌在动物模型和住院肝病患者治疗中对肝病治疗的有效性,但仍存在较多争议,主要原因为大多数益生菌不能永久地在肠道内定植,很大程度上其作用机制尚未明确,此外,不同益生菌中不同组合的细菌对慢性肝病的疗效尚待进行系统评价和较大规模的临床研究。

目前关于调整肠道微生态用于治疗慢性肝病的

研究,除选用特定的少数有益菌来改善肠道黏膜屏障、修复肝功能外,另外一类研究较多的方法为粪便菌群移植(faecal microbiota transplantation, FMT)。FMT是提取健康人群粪便中的功能菌群,通过多种方式植入患者的胃肠道中,以此来重建患者肠道菌群。FMT在脂肪肝及肝性脑病患者中已被证实有治疗应用价值^[35]。FMT在酒精性肝硬化患者中的研究较少,Phillips等^[36]对8例激素抵抗型酒精性肝炎患者移植捐献者粪便7 d,与未接受移植者相比,患者的生存率显著提高(87.5% vs 33.3%)。在随访1年时,FMT患者粪便中变形菌门丰度减低,厚壁菌门丰度增加。另一项研究也表明,与营养疗法和糖皮质激素治疗相比,FMT可显著提高酒精性肝病患者90 d生存率(75% vs 29% vs 30%),且伴随着肠道菌群分布与功能的显著改善^[37],但还需更大样本的临床RCT研究来证实FMT在治疗各种肝病中的安全性和有效性。目前我国尚无相关指南或专家共识,针对不同疾病FMT供者的选择、粪菌液的制备、移植途径及移植流程等尚未形成统一的标准,且FMT是否会引起继发性疾病尚未明确。为避免FMT后人体出现的不良反应及相关并发症,目前已有不少研究将含有特定组成的有益菌群制成口服胶囊来优化治疗^[38,39],这也是FMT发展的可能趋势。益生元(Prebiotic)是任何不能吸收的经肠道微生物代谢后能够影响肠道微生物结构和功能,从而在宿主体内产生有益效果的物质。益生元治疗可能作为益生菌和FMT的一种补充和(或)替代方法^[40]。

综上,肠道菌群的分布及功能均可从不同方面影响肝脏病变,调节肠道菌群将给各种肝病的治疗带来新的希望。人体肠道菌群种类繁多,不可控制因素较多,菌群本身的多样性和复杂度对临床研究精准把握要求更高,开展临床研究难度更大。若要实现肠道菌群靶向治疗及肝病患者的个体化治疗,需对肠道菌群,尤其是益生菌的活性,在改善肝脏炎症及病变中的作用机制和不同菌群间相互作用的关系等进一步明确,从而实现基于肠道菌群的精准治疗,为肝病患者提供更多选择。

参考文献

- [1] El Aidy S, van den Bogert B, Kleerebezem M. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health[J]. *Curr Opin Biotechnol*,2015,32:14-20.
- [2] Federico A, Dallio M, Caprio GG, et al. Gut microbiota and the liver[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*,2017,63(4):385-398.
- [3] Lachar J, Bajaj JS. Changes in the microbiome in cirrhosis and relationship to complications: hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, and sepsis[J]. *Semin Liver Dis*,2016,36(4):327-330.
- [4] Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2019,16(4):235-246.
- [5] Wang Y, Tong J, Chang B, et al. Effects of alcohol on intestinal epithelial barrier permeability and expression of tight junction-associated proteins[J]. *Mol Med Rep*,2014,9(6):2352-2356.
- [6] Cassard AM, Ciocan D. Microbiota, a key player in alcoholic liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*,2018,24(2):100-107.
- [7] Engen PA, Green SJ, Voigt RM, et al. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota[J]. *Alcohol Res*,2015,37(2):223-236.
- [8] Wang L, Fouts DE, Stärkel P, et al. Intestinal REG3 Lectins Protect against Alcoholic Steatohepatitis by Reducing Mucosa-Associated Microbiota and Preventing Bacterial Translocation[J]. *Cell Host Microbe*,2016,19(2):227-239.
- [9] Park SS, Lee YJ, Song S, et al. *Lactobacillus acidophilus* NS1 attenuates diet-induced obesity and fatty liver[J]. *J Endocrinol*, 2018,237(2):87-100.
- [10] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications[J]. *J Hepatol*,2014,60(5):940-947.
- [11] Ahluwalia V, Wade JB, Moeller FG, et al. The etiology of cirrhosis is a strong determinant of brain reserve: A multimodal magnetic resonance imaging study[J]. *Liver Transpl*,2015,21(9):1123-1132.
- [12] Kakiyama G, Hylemon PB, Zhou H, et al. Colonic inflammation and secondary bile acids in alcoholic cirrhosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2014,306(11):G929-G937.
- [13] Bouzari R, Jabri B. IMMUNOLOGY. Breaching the gut-vascular barrier[J]. *Science*,2015,350(6262):742-743.
- [14] Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism[J]. *Cell Metab*,2016,24(1):41-50.
- [15] Brandl K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2017,312(5):G413-G419.
- [16] Therrien A, Bouchard S, Sidani S, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among chronic pancreatitis patients: A case-control study[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*,2016,2016:7424831.
- [17] 陈振道,陈浩. 脑活素联合微生态制剂治疗肝性脑病患者疗效观察[J]. *实用肝脏病杂志*,2016,19(5):583-586.
- [18] 袁瑜,孙之梅,张扬,等. 肠道微生态对非酒精性脂肪性肝病发病与治疗的影响[J]. *中华肝脏病杂志*,2016,24(5):375-379.
- [19] Volynets V, Küper MA, Strahl S, et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Dig Dis Sci*,2012,57(7):1932-1941.
- [20] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Diabetes*,2008,57(6):1470-1481.
- [21] 倪曼曼,曾欣,陈岳祥. 肠道微生态与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展[J]. *国际消化病杂志*,2016,36(1):40-42,65.
- [22] Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation[J]. *Nutrients*,2015,7(4):2839-2849.
- [23] van Olden C, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of intestinal microbiome

- in lipid and glucose metabolism in diabetes mellitus[J]. Clin Ther, 2015, 37(6):1172-1177.
- [24] Arnolds KL, Lozupone CA. Striking a Balance with Help from our Little Friends - How the Gut Microbiota Contributes to Immune Homeostasis[J]. Yale J Biol Med, 2016, 89(3):389-395.
- [25] Chu H, Williams B, Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma[J]. Liver Res, 2018, 2(1):43-51.
- [26] Zhang M, Wang C, Wang C, et al. Enhanced AMPK phosphorylation contributes to the beneficial effects of Lactobacillus rhamnosus GG supernatant on chronic-alcohol-induced fatty liver disease[J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(4):337-344.
- [27] Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, et al. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis[J]. J Hepatol, 2008, 48(6):945-951.
- [28] Grandt C, Adolph TE, Wieser V, et al. Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease[J]. Gut, 2018, 67(5):891-901.
- [29] Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study[J]. Alcohol, 2008, 42(8):675-682.
- [30] Han SH, Suk KT, Kim DJ, et al. Effects of probiotics (cultured Lactobacillus subtilis/Streptococcus faecium) in the treatment of alcoholic hepatitis: randomized-controlled multicenter study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(11):1300-1306.
- [31] Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, et al. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(3):413-417.
- [32] Wagnerberger S, Spruss A, Kanuri G, et al. Lactobacillus casei Shirota protects from fructose-induced liver steatosis: a mouse model[J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(3):531-538.
- [33] Esposito E, Iacono A, Bianco G, et al. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats[J]. J Nutr, 2009, 139(5):905-911.
- [34] Ren T, Huang C, Cheng M. Dietary blueberry and bifidobacteria attenuate nonalcoholic fatty liver disease in rats by affecting SIRT1-mediated signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014:469059.
- [35] Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(2):192-202.
- [36] Philips CA, Pande A, Shasthry SM, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(4):600-602.
- [37] Philips CA, Phadke N, Ganesan K, et al. Corticosteroids, nutrition, pentoxifylline, or fecal microbiota transplantation for severe alcoholic hepatitis[J]. Indian J Gastroenterol, 2018, 37(3):215-225.
- [38] Millan B, Laffin M, Madsen K. Fecal microbiota transplantation: beyond clostridium difficile[J]. Curr Infect Dis Rep, 2017, 19(9):31.
- [39] Tandon P, Madsen K, Kao D. Fecal microbiota transplantation for hepatic encephalopathy: Ready for prime time?[J]. Hepatology, 2017, 66(6):1713-1715.
- [40] Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(5):303-310.

收稿日期: 2019-03-30

全敏, 邢卉春. 肠道菌群与慢性肝病相关研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(3):26-30.