

肠道微生物对肝脏疾病的影响研究现状

刘 华, 韩 涛(天津市第三中心医院, 天津市人工细胞重点实验室, 天津市肝胆疾病研究所, 天津 300170)

摘要: 肠道作为人体巨大的细菌库, 其微生态系统复杂多变。通过肝肠轴, 肠道和肝脏不仅在解剖和功能上密切相连, 两者的免疫也息息相关。近年来, 肠道微生态与肝病免疫关联的研究也越来越受到重视。肠道微生态与肝脏疾病的免疫往往互为因果, 肠道微生态失衡, 通过病原体相关分子模式和损伤分子模式导致肝脏免疫激活从而肝病发生与进展; 反之, 肝脏疾病免疫反应也破坏肠道微生态。深入研究肠道微生态与肝脏疾病免疫的关系, 为通过肠道微生态的调控对肝脏疾病免疫影响提供新的治疗思路与方向。

关键词: 肠道微生态; 肝疾病; 免疫; 综述

【文章编号】2095-3720(2016)04-0332-05 【中图分类号】R459.6 【文献标志码】B

DOI:10.16548/j.2095-3720.2016.04.024

Research progress of gut microbiota affecting hepatic diseases

LIU Hua, HAN Tao (Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin 300170, China)

Abstract: The intestinal tract is a giant reservoir of bacteria in human body, and gut microbiota is complex and changeable. Gut and liver are closely linked not only in anatomy and functions but also in immunity through liver-gut axis. In recent years, more and more attention has been paid to the correlation between gut microbiota and hepatic diseases. Gut microbiota and the immunity of hepatic diseases often interact as both cause and effect. By pathogen-associated molecular pattern (PAMP) and damage-associated molecular pattern (DAMP), the imbalance of gut microbiota leads to the activation of liver immunity which will result in the genesis and development of hepatic diseases; on the contrary, the immune responses of hepatic diseases also destroy gut microbiota. Therefore, further study on the relationship between gut microbiota and the immunity of hepatic diseases will provide new therapeutic ideas and directions for hepatic diseases through the regulation of gut microbiota.

Key words: Gut microbiota; Hepatic disease; Immunity; Review

肠道微生物数量庞大, 是人体最复杂的微生态系统。肠道微生态通过调节内分泌、神经、免疫途径影响人类宿主的消化、能量代谢、营养吸收等的基本功能。肠道微生态失衡是多种脏器疾病的患病机制。肝脏可被视作一个免疫器官^[1]。在解剖上通过门静脉和胆汁分泌系统与肠道联系, 其次肝脏富含天然免疫细胞, 分泌细胞因子, 产生免疫应答, 可以不断清除肠源性的细菌。肠道微生态与肝脏疾病的免疫可谓息息相关^[2]。越来越多的研究关注

于肠道微生态与肝脏疾病的发病机制的关系。本研究就肠道微生态的作用与肝脏疾病免疫方面的研究进展做综述总结。

1 肝脏的免疫

肝脏不仅是人体重要的合成、解毒器官, 同样是参与人体免疫反应的免疫器官。之所以肝脏的免疫纷繁复杂, 与肝脏的解剖结构、免疫成分的多样性及肝细胞功能均密不可分。首先肝脏拥有特殊的双重血液供应系统, 不仅通过门体循环获得从肠道来源的细菌、毒素等。另外来自肝动脉的富含抗原的血液可以通过肝窦被一系列抗原递呈细胞和淋巴细胞所获取, 随即展开一系列复杂的免疫应答。其次, 肝脏富含天然的免疫细胞, 包括自然杀

【基金项目】重大传染病防治国家科技重大专项资助项目(2012ZX10002004-011)

【收稿日期】2016-01-23; 【修回日期】2016-03-30

【作者简介】刘华, 硕士, 主治医师, 主要从事肝脏疾病的临床研究。

伤细胞、自然杀伤T细胞、枯否细胞、星状细胞等,构成复杂天然和获得性免疫应答。就如我们最常见的乙型病毒性肝炎为例,大量证据表明在乙型肝炎感染和疾病进展中免疫应答起到关键性作用^[3,4]。获得性免疫细胞功能受损,尤其是HBV特殊的CD8⁺T细胞,被认为是普遍病毒感染的主要原因。然而,获得性免疫反应损伤并不能解释所有乙肝病毒感染的机制,因为先天免疫系统同样也参与疾病进展。激活树突状细胞,自然杀伤细胞和巨噬细胞在急性感染会导致真正的临床结果,而持久的乙型肝炎病毒感染,至少在一定程度上先天性免疫反应的调节乙型肝炎早期的感染。除了噬肝病毒感染,先天免疫和获得性免疫同样在自身免疫性肝病,肝脏肿瘤等疾病的病理生理中发挥重要作用^[5,6]。

2 肠道微生态

肠道的微生态复杂多变,包含多达100万亿个细菌存在,其在宿主的健康与疾病之间扮演不同的角色。肠道的微生态也像人体的“身份证”一样有其独特性。肠道微生态在一个健康的个人已被证明是稳定的,但需要健康的饮食和健康的生活方式等的支持。一个健康平衡的肠道微生态为宿主提供必需的营养、代谢、免疫反应和肠道屏障。然而,受到外界环境、饮食以及宿主自身原因导致了大量的有益细菌的减少,增加患病率可能发生潜在的致病菌增加,被称为肠道微生态“失调”。失调的肠道微生态与许多疾病有关,例如肥胖、糖尿病、心血管疾病以及各种类型的肝脏疾病^[7]。Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是肠道微生物与宿主免疫系统之间的相互作用的主要介质,它参与定位与宿主肠道菌群结构^[8,9]。Nature杂志先后发表了肠道细菌不仅对于T淋巴细胞影响,发表对于动物试验中研究肠道细菌对于免疫系统的B淋巴细胞同样有影响,并第一次证实B淋巴细胞在肠道中早期发育,相较于无菌小鼠,有正常肠道菌群的小鼠有更多的发育的B细胞^[10,11]。研究肠道微生态细菌的组成和功能的方法比较局限。目前利用分子生物学结合宏基因组学对肠道菌群进行研究,常用的方法是细菌基因组测序,即对样本中所有类型细菌的DNA进行了测序,通过测序构建了肠道细菌种类图谱以了解肠道微生态与宿主健康和疾病的关系。

3 肠道微生态与肝脏疾病免疫的关联

肠道微生态通过物质、能量和信息流影响宿

主。肠道微生态可以促进食物消化,产生维生素、烟酸、叶酸等营养物质,抵御外来致病菌的侵入以及刺激免疫系统,影响宿主的代谢、营养和免疫等功能。其中肠道微生态与肝脏的联系,可以从早期胎儿时期一直追溯到肝脏疾病的发生。肠道微生态如同屏障能阻止肠源性内毒素血症的发生,肝脏也如同一道“防火墙”清除肠道来源的细菌。如果肠道微生态失衡,内毒素血症会加重肝脏损害,相反,肝细胞受损时,巨噬细胞清除毒素能力下降,内毒素灭活减少,胆汁排泄不畅,使得肠道微生态失调,内毒素大量生成加剧,产生恶性循环。肠道的微生态更是与肝脏的免疫休戚相关^[12]。多种肝病存在肝脏Th17细胞浸润,而作为对细菌刺激的应答肠道是诱导Th17的重要部位^[13]。肠道微生态对于肠道免疫的建立、发展、成熟起到至关重要的作用。因此肠道微生态不仅影响肠道免疫,同样影响肝脏免疫,在肝脏疾病的发病机制中起到重要作用。肝细胞识别肠内微生物的确切机制目前还知之甚少,肝星状细胞可能在稳定状态下的肝脏发挥核心的肠道微生物的识别作用。病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMP)和损伤分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)在肝病免疫机制中也发挥作用。目前关于肠道微生态与肝脏疾病免疫的研究最集中于以下几类肝脏疾病。

3.1 肠道微生态和非酒精性脂肪性肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

在NAFLD患者中,肝脏脂肪变可提高氧自由基的产生,增加脂质过氧化,导致肝脏炎症损害,并激活先天性免疫反应导致疾病的进展。当NAFLD时,患者肠道通透性增高,小肠细菌过度生长,肠道微生态也因此改变。肥胖是NAFLD的高危因素,与瘦人相比,肥胖者肠道中拟杆菌门呈现一定比例的降低,而厚壁菌门比例增加。动物试验证实肥胖小鼠结肠中拟杆菌门下降50%,硬壁菌门比例增加,提示肥胖可导致肠道微生物群的组成发生改变^[14]。NAFLD患者有20%会进展至非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),而进展到NASH则可大大增高发生肝硬化的风险。肠黏膜分泌型IgA是肠道免疫屏障的主要成分,主要是通过肠黏膜浆细胞分泌,可抑制肠道细菌黏附肠黏膜表面,中和毒素,在肠道酶和病毒,因此在肠道免疫的

重要作用,在NASH的大鼠中肠道黏膜屏障失衡,分泌型IgA下降,肠道微生态打破,小肠细菌过度增加内毒素释放,激活枯否细胞释放诸如肿瘤坏死因子的细胞因子及机体免疫反应,最终导致NAFLD进展至NASH^[15]。国外有学者报道血浆IgA的水平可评估和随访NAFLD患者进展到肝硬化的风险^[16]。NAFLD的严重程度亦与肠道微生态失调和肠道菌群的代谢功能密切相关。杆菌可作为独立因素与NASH发生相关^[17]。肝脏的各种细胞表达不同的炎症体,枯否细胞和肝窦内皮细胞表达高水平的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(nod-like receptor pyrin domain-containingNLRP)3、NLRP1,肝细胞上调脂多糖依赖的NLRP3表达,炎症体的缺乏也导致肠道微生态异常,在NAFLD的机制中起重要作用。

3.2 肠道微生态和肝硬化

肝硬化伴随门脉高压的患者往往合并小肠细菌过度增生的表现,其原因可能有:小肠水肿活力下降,胆汁流减少,分泌的免疫球蛋白改变以及抗菌炎症分子的减少。肝硬化患者的肠道微生态会出现严重失衡,产脲酶的肠杆菌科细菌等明显增加;双歧杆菌减少。李兰娟院士提出双歧杆菌和肠杆菌科细菌(B/E)的减少意味着肠道细菌的定植抗力减弱,即肠道抑制感染的能力减弱,指出B/E的比值在健康人群、慢性乙型病毒性肝炎、乙型肝炎肝硬化中是依次下降的,证实肝硬化患者肠道微生态的变化^[18]。李兰娟院士进一步研究建立了世界上第一个肝硬化肠道菌群基因集,包含269万个基因,其中36.1%即97万为首次发现的基因;并首次发现肝硬化患者口腔菌侵入到肠道,而健康人中没有此现象,可能对肝硬化发生发展产生重要影响^[19]。相对应地,肠道微生态改变,细菌产物如脂多糖等通过机体的天然免疫系统的PAMP和DAMP激活肝细胞、枯否细胞和肝星状细胞上的TLR从而启动炎症反应,进而促进肝硬化的发生。8周动物实验中观察发现,肠道微生物态失调,肠黏膜屏障损伤和肠道菌群移位加重肝硬化的进展,这可能增加炎症反应和加重肝损伤。但青蒿酯可以调节肠道微生态,抑制肠道菌群移位和缓解炎症,从而减轻四氯化碳、酒精和高脂饮食对肝脏的损害^[20]。肝性脑病同样是肝硬化患者常见的并发症,肠源性的氨、 γ -氨基丁酸等毒性物质是诱发肝性脑病的主要因素。肠道血氨来源主要是未消化食物蛋白质可在

肠道腐败菌如类杆菌、韦荣球菌、梭菌、大肠杆菌作用下生产氨、吲哚等。研究证实小肠细菌过度生长与轻微肝性脑病密切相关^[21]。肝硬化患者中小肠细菌过度生长,导致细菌移位和内毒素增加,最终PAMP和TRL相互作用激活免疫系统,发生系统性炎症,最终加重肝性脑病的进展^[22]。

3.3 肠道微生态和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)

PSC是慢性胆汁淤积性疾病,其特征为肝内外胆管炎症和纤维化,进而导致多灶性胆管狭窄。患者最终可发展为肝硬化,需要肝移植治疗。75%的PSC患者都合并炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),肠源性毒素是PSC的重要的发病机制之一。IBD可以使肠黏膜屏障通透性增高,细菌内毒素、毒性胆酸吸收增多,激活肝内枯否细胞使肿瘤坏死因子产生增多,导致类似原发性硬化性胆管炎病理变化的胆管破坏和增生。在IBD的患者中肠道微生态变化已被证实,肠源性的细菌经过门静脉系统侵入肝脏激发自体免疫反应诱发PSC^[23]。PSC的病变区域多集中在汇管区,该区域特殊的胆管上皮细胞可感受和反应内源性和外源性的细菌分子,包括PAMP;另外,胆管上皮细胞还表达多种病原体识别受体,包括NLRP和所有已知的TLR,微生物分子和激活炎症通过髓样分化因子88依赖或非依赖途径在炎症信号通路转导,激活转录因子(如核因子- κ B、干扰素调节因子3),各种先天性免疫应答基因,导致肝胆炎症和纤维化^[24]。Kummen等通过细菌DNA进行16S rRNA基因测序对543份粪便样本进行比较发现,PSC患者相较于健康人和单独溃疡性结肠炎的患者,肠道菌群的多样性明显减少^[25]。

3.4 肠道微生态和酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)

在我国,ALD的发病率增长迅速,已经攀升至6.1%,并主要以酒精性肝炎为主。饮酒可以导致肠道微生态构成以及代谢的紊乱,增加脂多糖和内毒素生成,导致细菌的DNA进入肝脏,诱导肝脏损害及免疫紊乱,最终发展为ALD。ALD的发病机制十分复杂,最新研究发现,氧化应激、肠道菌群紊乱以及免疫反应等亦与ALD的发生发展相关。一项动物研究提出接受重症酒精性肝炎患者肠道菌群的小鼠比接受非重症酒精性肝炎患者的肠道菌群的小鼠会发生更严重的肝脏炎症,肝T淋巴细胞亚群

和自然杀伤T淋巴细胞的数量增加,肠道通透性增加和细菌易位率增加^[26]。最近的报道指出白介素-22是由位于肠道的先天淋巴细胞生成,其是一种细胞因子,调节肠道上皮细胞和免疫功能,维持肠道菌群平衡。在ALD的患者中白介素-22可能通过肝肠轴直接影响肝脏^[27]。ALD患者的模型中,肠道微生物生态失衡,肠源性的内毒素增加,激活枯否细胞,诱导趋化因子,最终导致炎症级联反应。

3.5 肠道微生物生态和原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, HCC)

HCC是我国常见恶性肿瘤之一,起病隐匿,恶性程度极高,发现时一般多到中晚期^[28]。临床的数据揭示HCC的发生机制中炎症是主要因素。肝脏持续暴露在肠道微生物产物如内毒素,脂多糖,细菌DNA,肽聚糖,其激活促炎因子信号通路最终导致HCC的发生。我国学者在啮齿类动物试验中观察到在化学致癌剂二乙基亚硝胺药所致的肝癌模型中内毒素的积累调控肝细胞的存活和增殖^[29]。在大鼠中应用抗生素减少脂多糖的产生,或在小鼠中TLR4受体的基因消融减少肠道菌群失调,可以降低肝脏肿瘤的生长和肿瘤的多样性^[30]。近期我国学者发现原发性肝癌患者相较于正常健康人群,小肠细菌是过度生长的,肠源性内毒素增加,激活肝脏的枯否细胞释放细胞因子和炎症介质,HCC患者的TLR4表达增强^[31]。

4 调整肠道微生物生态对肝脏疾病治疗策略

根据肠道微生物生态对肝病影响的特点,调整肠道微生物生态在肝病的治疗策略中越来越受到重视。主要治疗包括微生物生态制剂的应用以及抗生素的应用。肠道微生物生态制剂包括益生元、益生菌和合生元。临床上最长应用的益生菌包括:双歧杆菌属、乳杆菌属、芽孢杆菌属如酪酸梭菌、真菌(布拉酵母菌)等。2015年更新的益生菌推荐实用指南中指出对于肝脏疾病应第一时间应用益生菌^[32]。益生菌的应用可以改善NAFLDNASH的临床指标,对肝硬化患者的预后有明显改善^[33]。动物实验中给予NAFLD小鼠益生菌治疗,可以上调低密度脂蛋白受体、法尼醇X受体mRNA和过氧化物酶增殖物激活受体,下调羟甲基戊二酰辅酶A还原酶、过氧化物酶增殖物激活受体和的表达,从而纠正肠道微生物生态失调和改善肠黏膜屏障功能^[34]。在抗生素在临床应用上可以针对病原体治疗,但往往其也改变了肠道

微生物生态的平衡。利福昔明作为一种非氨基糖甙类肠道抗生素,由于不能被吸收,故在肠道内能保持极高浓度,应用时可促进双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌生长,且不扰乱肠道微生物生态,恢复肠道的免疫生理和健康的肝肠轴,对于肝硬化合并自发性腹膜炎和肝性脑病均有很好的治疗和预防作用^[35,36]。

5 总结

肠道微生物生态与肝脏疾病往往互为因果。近年来,对于肠道微生物生态与肝脏疾病的研究越来越成为焦点,肠道微生物生态不仅影响肠道免疫,且对肝脏疾病的免疫同样有影响,但后者还有待进一步深入研究并向更多种类肝脏疾病的研究拓展。另一方面,肠道微生物生态系统复杂多变,给其精准研究带来困难。通过调控肠道微生物生态影响肝脏疾病免疫为临床提供新的诊疗思路与方向,针对肠道来源的细胞免疫治疗是否能成为新的肝脏疾病的治疗方向将给带来挑战。

【参考文献】

- [1] 闫蕾, 赵彩彦. 肝脏——一个新的免疫器官[J]. 国际内科学杂志, 2009, 36(4):206-210.
- [2] Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(6):1691-1702.
- [3] Golsaz-Shirazi F, Shokri F. Hepatitis B immunopathogenesis and immunotherapy[J]. Immunotherapy, 2016, 8(4):461-477.
- [4] Wang L, Wang K, Zou ZQ. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection[J]. World J Hepatol, 2015, 7(30):2980-2991.
- [5] Sachdeva M, Chawla YK, Arora SK. Immunology of hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2015, 7(17):2080-2090.
- [6] Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, et al. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis [J]. Hepatology, 2015, 62(6):1817-1827.
- [7] Jin C, Henao-Mejia J, Flavell RA. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression[J]. Cell Metab, 2013, 17(6):873-882.
- [8] Bigorgne AE, John B, Ebrahimkhani MR, et al. TLR4-Dependent secretion by hepatic stellate cells of the neutrophil-chemoattractant CXCL1 mediates liver response to gut microbiota[J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0151063. doi: 10.1371/journal.pone.0151063.
- [9] Zhang W, Hartmann R, Tun HM, et al. Deletion of the Toll-Like Receptor 5 gene per se does not determine the gut microbiome profile that induces metabolic syndrome: environ-

- ment trumps genotype[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0150943. doi: 10.1371/journal.pone.0150943.
- [10] Arpaia N, Campbell C, Fan X, *et al*. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. *Nature*, 2013, 504(7480):451–455.
- [11] Wesemann DR, Portuguese AJ, Meyers RM, *et al*. Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria[J]. *Nature*, 2013, 501(7465):112–115.
- [12] Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, *et al*. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(237):237ra66. doi: 10.1126/scitranslmed.3008618.
- [13] Trivedi PJ, Adams DH. Mucosal immunity in liver autoimmunity: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2013, 46:97–111.
- [14] Le Roy T, Llopis M, Lepage P, *et al*. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Gut*, 2013, 62(12):1787–1794.
- [15] McPherson S, Henderson E, Burt AD, *et al*. Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5):1055–1062.
- [16] Maleki I, Aminafshari MR, Taghvaei T, *et al*. Serum immunoglobulin A concentration is a reliable biomarker for liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(35):12566–12573.
- [17] Boursier J, Mueller O, Barret M, *et al*. The severity of non-alcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota[J]. *Hepatology*, 2016, 63(3):764–775.
- [18] Lu H, Wu Z, Xu W, *et al*. Intestinal microbiota was assessed in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. Intestinal microbiota of HBV cirrhotic patients[J]. *Microb Ecol*, 2011, 61(3):693–703.
- [19] Qin N, Yang F, Li A, *et al*. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. *Nature*, 2014, 513(7516):59–64.
- [20] Chen YX, Lai LN, Zhang HY, *et al*. Effect of artesunate supplementation on bacterial translocation and dysbiosis of gut microbiota in rats with liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(10):2949–2959.
- [21] Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, *et al*. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(5):849–855.
- [22] Rai R, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy[J]. *J ClinExpHepatol*, 2015, 5(Suppl 1):S29–36.
- [23] Eksteen B. The Gut–Liver Axis in Primary Sclerosing Cholangitis[J]. *Clin Liver Dis*, 2016, 20(1):1–14.
- [24] Tabibian JH, O'Hara SP, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and emerging therapies[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(8):901–908.
- [25] Kummen M, Holm K, Anmarkrud JA, *et al*. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls[J]. *Gut*, 2016, 17. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310500.
- [26] Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, *et al*. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease[J]. *Gut*, 2016, 65(5):830–839.
- [27] Ki SH, Park O, Zheng M, *et al*. Interleukin–22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic–binge ethanol feeding: Role of STAT3[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4):1291–1300.
- [28] 汤钊猷. 癌转移研究的几个重要问题[J]. *中华消化外科杂志*, 2014, 13(3):161–164.
- [29] Yu LX, Yan HX, Liu Q, *et al*. Endotoxin accumulation prevents carcinogen–induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4):1322–1333.
- [30] Zhang HL, Yu LX, Yang W, *et al*. Profound impact of gut homeostasis on chemically–induced pro–tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4):803–812.
- [31] 梁素娟, 许琳, 张东生, 等. 肠道菌群失调于原发性肝癌的关系研究[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7(4):50–53.
- [32] Floch MH, Walker WA, Sanders ME, *et al*. Recommendations for Probiotic Use—2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion[J]. *J ClinGastroenterol*, 2015, 49(Suppl 1):69–73.
- [33] Qamar AA. Probiotics in Nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and cirrhosis[J]. *J ClinGastroenterol*, 2015, 49(Suppl 1):28–32.
- [34] Mei L, Tang Y, Li M, *et al*. Co–Administration of cholesterol–lowering probiotics and anthraquinone from cassia obtusifolia l. ameliorate non–alcoholic fatty liver[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138078. doi: 10.1371/journal.pone.0138078.
- [35] Ponziani FR, Scaldaferrri F, Petito V, *et al*. The role of antibiotics in gut microbiota modulation: the eubiotic effects of rifaximin[J]. *Dig Dis*, 2016, 34(3):269–278.
- [36] Lopetuso LR, Petito V, Scaldaferrri F, *et al*. Gut microbiota modulation and mucosal immunity: focus on rifaximin[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 16(3):179–185.

(责任编辑:张璐)