

## 益生菌通过调整正常菌群缓解酒精性肝损伤的研究进展

武岩峰 张晓磊 张予心 宋秋梅 华晓曼 贾冬梅 王玉华\*

(吉林农业大学 食品科学与工程学院 吉林 长春 130118)

**摘要:** 许多临床试验表明慢性酒精性肝损伤会引起肠道菌群的失调, 主要表现为双歧杆菌、乳杆菌数量减少, 革兰氏阴性菌大量繁殖, 破坏肠道屏障功能, 增加肠道通透性, 使细菌来源的内毒素大量释放出来, 引起血液内毒素增加, 并在肝脏中累积, 超出肝脏的清除能力, 导致肝损伤。本文主要综述益生菌通过调整正常菌群这一机制来缓解酒精性肝损伤的研究进展, 进而深入了解酒精引起肠道菌群变化(酒精的摄入会导致肠道中拟杆菌、厚壁菌数量减少, 革兰氏阴性变形菌、革兰氏阳性放线菌数量增加, 同时肠道内细菌来源的内毒素水平增加)导致肝损伤的发病机制, 以及益生菌如何通过调整肠道正常菌群改善酒精性肝损伤。

**关键词:** 酒精性肝损伤, 肠道菌群, 益生菌

### Ameliorating alcoholic liver injury by adjusting intestinal flora with probiotics

WU Yan-Feng ZHANG Xiao-Lei ZHANG Yu-Xin SONG Qiu-Mei  
HUA Xiao-Man JIA Dong-Mei WANG Yu-Hua\*

(Food Science and Engineering College, Jilin Agricultural University, Changchun, Jilin 130118, China)

**Abstract:** Many clinical trials showed that chronic alcohol leads to imbalance of intestinal flora which is characterized by the decrease of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, with a proportional increase of gram-negative bacteria. Alcohol causes the destruction of intestinal barrier function, increases intestinal permeability, releases bacteria endotoxins, and causes liver damage. This paper reviews the research progress in using probiotics to repair alcoholic liver injury by adjusting the intestinal flora and improving intestinal barrier function.

**Keywords:** Alcoholic liver damage, Intestinal flora, Probiotics

随着经济的发展和社交活动的增多, 人均酒精消耗量在世界范围内呈上升趋势, 国内外酒精性肝损伤患者越来越多。据统计, 80%的嗜酒者表现出一定程度的酒精性肝损伤特征, 其中 10%–35%可

发展成为酒精性肝炎, 10%–20%可发展为酒精性肝硬化<sup>[1]</sup>。一些较轻度的酒精性肝损伤在戒酒后可以逆转, 而一些严重的如肝硬化, 则可导致不可逆转的生命威胁。近年来我国酒精性肝损伤的发病率日

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31101252); 吉林省高校新世纪科学技术优秀人才项目(No. 201439)

\*通讯作者: ✉: 43814307@qq.com

收稿日期: 2014-12-18; 接受日期: 2015-03-23; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2015-06-05

渐升高, 已经成为国内外学者研究的焦点问题之一。但是目前还没有针对酒精性肝损伤治疗有特效的药物, 多项研究结果都很好证明了益生菌能够有效地减轻酒精对肝脏的损伤, 改善肝脏机能。本文对益生菌通过影响肠道菌群来改善酒精性肝损伤做一综述。

## 1 酒精性肝损伤

酒精性肝损伤(Alcoholic liver damage, ALD)是由过度酒精刺激引起的肝损伤。长期饮酒是慢性肝病的一种主要原因, 其疾病谱包括单纯脂肪肝以及一些严重的肝损伤, 如酒精性肝炎、肝硬化和肝癌<sup>[2-4]</sup>。有关酒精引起肝脏损伤的机制研究很多, 酒精经过胃进入小肠, 由小肠吸收近 80%, 但小肠吸收速度较慢。肠道内长期高浓度酒精的存在, 不仅可能导致肠道正常菌群失调, 引起肠道益生菌数量减少, 革兰氏阴性菌等致病菌过度生长, 进而导致肠道内容物中内毒素增加; 而且肠道中过量酒精和肠道菌群失衡还可能导致肠道通透性升高, 进而引起肠道内容物中内毒素进入血液, 导致血液中内毒素升高, 引起肝脏损伤<sup>[5-7]</sup>。另外, 酒精在体内吸收后, 主要在肝脏中代谢, 代谢产物主要是乙醛和乙酸。其中最容易导致肝损伤的是乙醛, 作为主要的毒性物质, 它能够阻止线粒体的氧化从而使这一毒性物质不断地增加。当长期或者大量饮酒造成酒精浓度过高时线粒体功能发生紊乱, 高活性的乙醛便在肝脏内积累, 从而干扰肝细胞各个方面的功能。乙醛可以与肝脏内多种蛋白质结合形成乙醛蛋白的加合物, 改变蛋白表面电荷构象, 导致功能性蛋白质变性, 甚至暴露一些表面抗原, 从而刺激机体产生抗体引起自身免疫反应, 导致肝脏损伤<sup>[8-12]</sup>。近年来, 有关酒精导致肠道菌群失衡引起肝脏损伤的机制受到了广泛关注。

## 2 肠道菌群

正常人肠道内寄生着大量微生物, 至少包含 500 个菌种, 细菌总量超过  $10^{11}$  个, 这些微生物统称为肠道菌群。正常肠道菌群以双歧杆菌、大肠杆

菌、粪肠球菌、类杆菌等专性厌氧菌为主。双歧杆菌、乳酸菌等益生菌可促进厌氧革兰氏阳性菌的生长, 抑制革兰氏阴性菌的生长, 并可增强宿主吞噬细胞的活性, 促进 IgA 分泌, 从而增强细胞免疫功能<sup>[13]</sup>。肠道菌群可在肠道内产生酶和维生素类等营养物质, 由肝脏代谢, 合成人体所需的诸多物质; 同时肝脏将肠道菌群中由腐败菌产生的有害物质代谢为无害物质, 或被机体利用或排除体外, 还能清除肠源性细菌、真菌等。

近年来, 科学研究表明肠道正常菌群与很多疾病相关, 如肥胖<sup>[14]</sup>、糖尿病<sup>[15-18]</sup>、炎症性肠病<sup>[19]</sup>等。美国 Gordon 实验室在肠道微生物与肥胖关系研究方面做了大量工作, 他们证实肠道微生物直接参与了宿主能量的摄取、利用和储存。另外, 肠道菌群也与心脑血管疾病、精神疾病、类风湿性关节炎等疾病有关。国内外研究学者认识到肠道菌群与人类健康和疾病的密切关系, 许多研究表明了肠道菌群及其代谢产物在人体能量代谢、营养物质吸收、先天和获得性免疫、胃肠道功能等方面发挥着重要作用。

## 3 酒精导致肠道菌群变化引起肝损伤的研究进展

近十年来, 由于对肠-肝轴认识的逐步深入, 肠道菌群在慢性肝病发病过程中的作用备受关注。在 1984 年, Bode 首次研究酒精肝患者肠道菌群的变化, 发现与正常对照组相比, 酒精肝患者肠道中革兰氏阴性厌氧菌的数量明显增加, 需氧菌也出现相同的情况, 这一结论有助于分析酒精肝患者小肠的功能<sup>[20]</sup>。1997 年, Hauge 等<sup>[21]</sup>对十二指肠中的幽门螺杆菌进行定性及定量分析, 发现酒精肝患者肠道内幽门螺杆菌增殖能力是正常人的 3 倍。2007 年, 王海英等<sup>[22]</sup>研究发现慢性酒精导致大鼠小肠需氧菌总量较对照组增加约 10 倍, 以球菌增加明显, 乳酸杆菌数量减少, 比需氧菌的比例下降 38%, 表明长期饮酒通过对肠道微生态的诸多改变导致小肠细菌过度生长, 削弱了乳酸杆菌对肠黏膜的保护

作用,增加了大肠杆菌等需氧菌的致病性。2009年, 廖应雷等<sup>[23]</sup>研究发现,与正常对照组相比,肝损伤患者的双歧杆菌等厌氧菌明显减少,而肠球菌、肠杆菌等机会致病菌则明显增加,且其程度与肝功能分级有关,病变越严重则肠球菌数量越多。大量的实验证明酒精的摄入会导致肝功能发生障碍,胆汁分泌减少,胃肠道局部免疫防御系统受损,从而引起肠道细菌特别是革兰氏阴性菌的过度生长,导致肠道菌群失衡<sup>[24]</sup>。

Inokuchi 等<sup>[25]</sup>发现酒精能够增加肠道变形菌及革兰氏阴性菌的数量,从而减少双歧杆菌的数量。由于变形菌被认为是激活先天免疫系统的重要菌群,因此变形菌数量的增加能够导致免疫系统的激活,这将促进肝脏慢性炎症反应的发生<sup>[26-27]</sup>。正常情况下,当少量肠道细菌产生的内毒素进入肝门静脉到达肝脏后,可以被肝血窦内的巨噬细胞 Kupffer 细胞清除;但在异常情况下,肠道通透性增大,肠道内革兰氏阴性菌大量增殖,内毒素被大量释放出来,超出了肝脏的清除能力,于是会引起肝损伤。酒精性肝病患者的血清内毒素水平显著高于正常人,内毒素水平越高,肝病越严重<sup>[28-31]</sup>。这些研究成果为肠道菌群在酒精诱导炎症方面的因果作用提供了第一手证据,为酒精性肝病患者潜在更好的治疗开辟了新途径。

#### 4 益生菌缓解酒精性肝损伤的研究现状与进展

益生菌是指当摄入一定数量后,能够对宿主的健康发挥有益作用的微生物活体,可直接作为添加剂服用,维持肠道菌群的平衡<sup>[32]</sup>。益生菌的生理功能是通过直接或者间接的调整宿主肠道微生物的组成,激活宿主内源性微生物群或者免疫系统的活性来实现的。口服益生菌能够治愈或缓解多种胃肠道或与胃肠道相关的疾病。目前研究证实口服益生菌有助于缓解乳糖不耐症,预防或者治愈胃肠炎、抗生素相关性腹泻、旅行性腹泻、便秘及肠道感染,同时可抑制有害微生物在宿主肠道中定殖,对肠易

激综合征、炎症性肠炎及结肠癌等肠道相关性疾病具有良好的预防和治疗作用<sup>[26-27,33-34]</sup>。益生菌还可以有效地改善肠道菌群结构,纠正腹腔感染的动物肠道菌群紊乱,减少细菌易位,从而保护肠黏膜,还具有抑制病原菌,消除致癌因子,提高机体免疫力,降低胆固醇等功能<sup>[35-36]</sup>。国内外许多学者开始关注益生菌与酒精性肝损伤是否具有关联性、能否对酒精引起的肝病起到一定的预防与治疗的作用。

#### 4.1 益生菌通过增强肠道屏障功能及黏膜免疫系统的调制作用来改善肝损伤

2006年, Ewaschuk 等<sup>[37]</sup>的研究表明了鼠李糖乳杆菌 LGG 可以直接或间接地影响肠道上皮细胞,增强肠道屏障功能及黏膜免疫系统的调制作用,能够产生具有广谱抗菌作用的物质,如细菌素、过氧化氢、亲脂分子、二乙酰等,这些物质对肠道内的大肠埃希菌、沙门氏菌、链球菌等革兰氏阴性菌均有抑菌或杀菌作用,抑制内毒素的大量生成,益生菌也可以显著提高肠道中短链脂肪酸(SCFA)的含量,可以促进钠离子吸收、结肠细胞增殖和黏膜生长,提供代谢能源物质。2009年, Miyauchi 等<sup>[38]</sup>的研究显示 LGG 还能降低肠黏膜分泌 TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子水平,恢复受损肠上皮细胞的完整性及屏障功能。LGG 有诱导细胞核因子 KB (Nuclear-factor-kb, NF-KB)介导反应的能力,NF-KB 可活化肠腔 Toll 样受体, Toll 样受体是肠道免疫的重要启动者<sup>[39-40]</sup>。

Wang 等<sup>[41]</sup>通过慢性酒精小鼠模型发现,在酒精处理条件下,肠道细胞屏障保护基因 ITF 和紧密连接蛋白的表达显著下降,通透性增高,导致肠道内毒素泄露,血液中内毒素增加,进而导致肝脏脂肪积累和炎症反应;LGG 处理上调了单层细胞屏障保护基因 ITF 和紧密连接蛋白的表达,显著降低了酒精引起的肠道通透性增加,减少了肠道内毒素泄露,抑制了血液内毒素增高,缓解了肝脏损伤。Wang 等<sup>[42]</sup>又通过急性酒精小鼠模型发现,鼠李糖乳杆菌可以预防急性酒精引起的酒精性脂肪肝变性和肝损伤。Wang 等<sup>[43]</sup>的研究进一步表明,在酒精作用

下, 肝脏中炎症因子 TNF- $\alpha$  表达显著增加, 与之相关的信号通路蛋白因子 TLR4 和 p-P38 (MAPK) 表达显著升高。另外, 肝脏 ROS 显著升高, 与之相关的肝脏 CYP2E1 蛋白及 mRNA 水平表达显著增加, Nrf-2 蛋白表达明显下降<sup>[44]</sup>。饲喂鼠李糖乳杆菌 LGG 后, 酒精性肝损伤小鼠肝脏 TNF- $\alpha$  和 p-P38 (MAPK) 蛋白水平、TLR4 mRNA 水平及 ROS、CYP2E1 蛋白及 mRNA 水平表达较模型组显著降低, 而 Nrf-2 蛋白表达明显增加。表明鼠李糖乳杆菌可通过降低炎症反应和抗氧化途径缓解酒精对小鼠肝脏氧化损伤, 达到修复酒精性肝损伤的作用。

#### 4.2 益生菌通过调整肠道菌群降低内毒素水平改善肝损伤

早在 1994 年, Nanji 等<sup>[45]</sup>研究发现, 大鼠酒精

性肝损伤的严重程度与血清内毒素水平呈正相关, 通过灌胃可以降低内毒素水平且缓和肝损伤, 这主要是因为 LGG 在消化道内存活时间较长, 并且已被证实能够产生抑菌物质抑制革兰氏阴性细菌的生长, 从而通过使内毒素含量下降改善酒精性肝病的病理状况, 为治疗酒精性肝损伤提供了一种有潜力、无毒害的方案。Forsyth 等<sup>[46]</sup>的实验进一步证实酒精性肝病与氧化应激和肠源性内毒素异常相关。

Lara 等<sup>[47]</sup>的研究发现酒精的摄入会导致肠道中拟杆菌(Bacteroides)、厚壁菌(Firmicutes)数量减少; 变形菌(Proteobacteria)、放线菌(Actinobacteria)数量增加(图 1)。这些细菌的增加促进了更多致病菌的生长, 导致肠道菌群紊乱, 肠黏膜细胞之间紧密连接下降、通透性增高, 使肠黏膜的屏障功能减弱, 造成大量内毒素易位进入门静脉系统, 募集大量肝

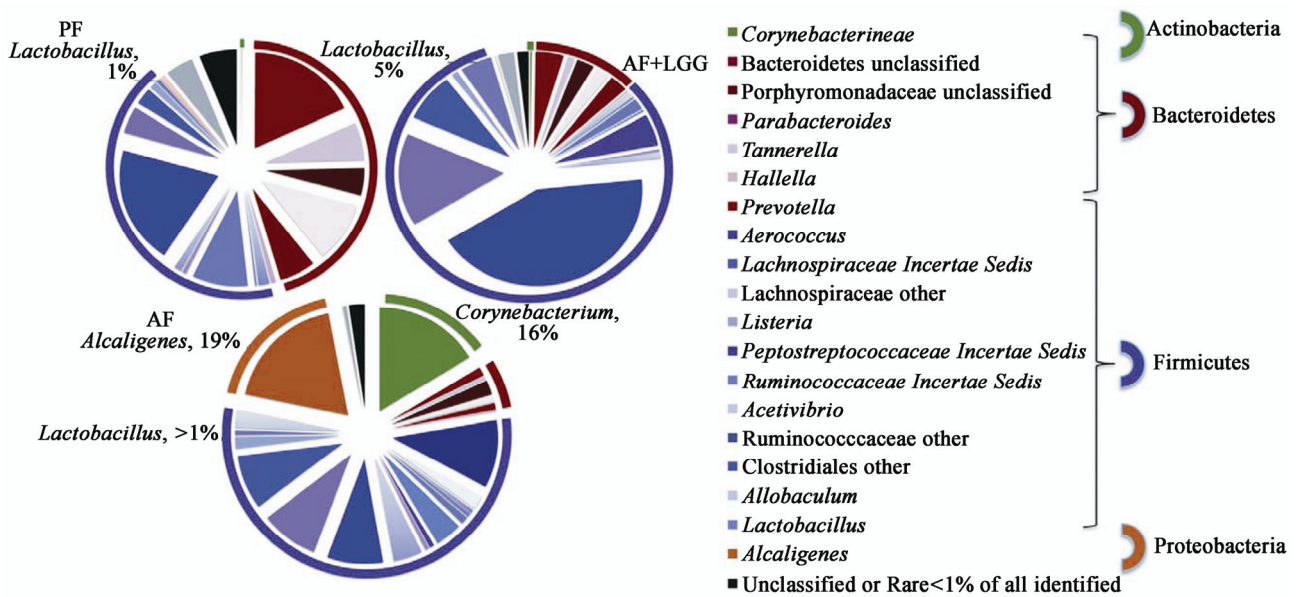


图 1 酒精诱导及 LGG 补充之后肠道菌群的变化规律<sup>[47]</sup>

Figure 1 The relative distribution of the bacterial phyla and genera in response to ethanol feeding and LGG supplementation<sup>[47]</sup>

注: PF: 对照组; AF: 酒精组; AF+LGG: LGG 干预组. 不同颜色代表了不同的种属, 右侧相同颜色(红、紫、绿、橙)代表了同类菌. AF 组产碱杆菌和棒状杆菌数量增加, 坦纳菌数量降低. 与其他组相比, AF+LGG 组含有大量的乳酸菌和非特异性瘤胃球菌.

Note: The microbiome of the PF (Right), AF+LGG (Left) and AF (Middle lower) groups at T3 are shown in the pie charts and color coordinated by genus and phylum. The different shades of color represent the different genera and the common color spectrum (Reds, purples, green and orange) represents the phyla. The outer ring around the pie charts also depicts the different phyla. The microbiomes of mice exposed to AF are characterized by greater abundance of *Alcaligenes* and *Corynebacterium* and loss of *Tannerella*. The AF+LGG group shows a much greater abundance of *Lactobacillus* and nonspecific *Ruminococcaceae Incertae Sedis* compared to the other exposure groups

脏枯否细胞, 释放肿瘤坏死因子、白细胞介素及花生四烯酸等一系列细胞炎性因子, 对肝脏进行攻击。益生菌的补充使得革兰氏阴性菌数量减少, 改善酒精引起的肠道菌群变化, 进而改善肝损伤。

如图 1 所示<sup>[47]</sup>, 酒精诱导后, 产碱杆菌和棒状杆菌的数量变化最大, 在 PF 和 AF+LGG 组中没有发现。产碱杆菌的增殖导致肠腔 pH 升高, 有害菌过度生长。在 AF+LGG 组中有大量的乳酸菌, 含量为 5%, AF 组中为 1%, PF-T1 组为 1%。对小鼠肠道菌群的 16S rRNA 基因序列进行定量 PCR 实验, 得出乳酸菌的大量增殖是由于 LGG 的添加引起的, 也有数据表明, LGG 抑制酒精引起的革兰氏阴性产碱杆菌属和革兰氏阳性棒状杆菌的数量的提高。

Lara 等<sup>[47]</sup>研究表明在酒精诱导小鼠引起酒精肝损伤疾病的模型中, 益生菌对肠道菌群进行调节, 降低革兰氏阴性菌的数量, 减少细菌易位和内毒素水平的增加, 这样的治疗策略是成功的。

Kirpich 等<sup>[48]</sup>第一次对酒精性肝病患者进行短期的益生菌辅助治疗, 结果表明额外补充益生菌(两歧双歧杆菌和植物乳杆菌 8PA3)的病人, 其粪便中乳杆菌和双歧杆菌的数量明显增加, 血清转氨酶的水平、低密度脂蛋白和总胆红素的含量均显著下降, 从临床上更加有力地证明通过补充益生菌可使肠道微生物生态恢复平衡, 缓解病情, 具有一定的治疗效果。

## 5 展望

大量研究表明, 酒精性肝损伤的发生发展与肠道菌群的变化密切相关。细菌的过度生长、菌群易位、肠黏膜通透性增加及免疫功能受损都能对肝功能产生损伤, 恢复肠道菌群平衡以及维持肠道屏障的功能对于酒精性肝损伤的治疗具有重大意义。国外的科研工作发现并证实了益生菌具有缓解酒精性肝损伤的作用, 但国内这方面的研究相对较少, 相关的专利菌种及产品更少, 因此, 通过筛选得到我国具有自主知识产权的菌种并进一步开发益生

菌制品, 是一个很好的发展方向。同时, 我国地域辽阔, 人口众多, 对优良菌种的筛选也能拓宽我国益生菌菌种资源的开发与保健功能的研究。

## 参考文献

- [1] Li LH, Li LJ, Tang WX. Triglyceride level changes and potential mechanism on alcoholic fatty liver cell model induced *in vitro*: with or without diammonium glycyrrhizinate[J]. Journal of Chongqing University, 2010, 35(2): 179-182 (in Chinese) 李龙辉, 李龙江, 汤为学. 甘利欣作用前后体外酒精性脂肪肝细胞模型甘油三酯水平变化及其可能作用机制[J]. 重庆大学学报, 2010, 35(2): 179-182
- [2] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1572-1585
- [3] Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease[J]. Hepatology, 2010, 51(1): 307-328
- [4] Beier JL, Artele GE, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease[J]. Current Gastroenterology Reports, 2011, 13(1): 56-64
- [5] Thurman RG. II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin[J]. American Journal of Physiology, 1998, 275(4Pt 1): G605-611
- [6] Rao RK, Seth A, Sheth P. Recent Advances in ethanolic Liver Disease I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in ethanolic liver disease[J]. American Journal of Physiology Gastrointest Liver Physiology, 2004, 286(6): G881-884
- [7] Wheeler MD. Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease[J]. Alcohol Research & Health, 2003, 27(4): 300-306
- [8] Cochrane AM, Moussouros A, Portmann B, et al. Lymphocyte cytotoxicity for isolated hepatocytes in alcoholic liver disease[J]. Gastroenterology, 1977, 72(5): 918-923
- [9] Actis GC, Ponzetto A, Rizzetto M, et al. Cell-mediated immunity to acetaldehyde in alcoholic liver disease demonstrated by leukocyte migration test[J]. Digestive Diseases and Sciences, 1978, 23(10): 883-886
- [10] Barry RE. Role of acetaldehyde in the pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. British Journal of Addiction, 1988, 83(12): 1381-1386
- [11] Tuma DJ, Casey CA. Dangerous byproducts of alcohol breakdown-focus on adducts[J]. Alcohol Research & Health, 2003, 27(4): 285-290
- [12] Teare JP, Carmichael AJ, Burnett FR, et al. Detection of antibodies to acetaldehyde-albumin conjugates in alcoholic liver disease[J]. Alcohol Alcoholism, 1993, 28(1): 11-16
- [13] Zhang W, Gu Y, Chen Y, et al. Intestinal flora balance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis[J]. European Journal of Gastroenterology Hepatology, 2010, 22(12): 1481-1486
- [14] Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(31): 11070-11075
- [15] Malaisse WJ, Courtois P, Scott FW. Insulin dependent diabetes and gut dysfunction: the BB rat model[J]. Hormone and Metabolic Research, 2004, 36(9): 585-594
- [16] Courtois P, Jurysta C, Sener A, et al. Quantitative and qualitative alterations of intestinal mucins in Bio Breeding rats[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2005, 5(1): 105-108
- [17] Bie MJ, Liu X, Pan SH, et al. Study on the relationship between the blood sugar levels and microflora in diabetic model[J]. Modern Preventive Medicine, 2005, 32(11): 1441-1443 (in



- Chinese)  
别明江, 刘祥, 潘素华, 等. 糖尿病模型小鼠的肠道菌群与血糖关系的探讨[J]. 现代预防医学, 2005, 32(11): 1441-1443
- [18] Sun Y, Liu B, Zao JM, et al. The comparison of intestinal bacterial flora between dalian diabetic patients and healthy adults[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2003, 11(6): 863-865 (in Chinese)  
孙艳, 刘波, 赵静玫, 等. 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较[J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11(6): 863-865
- [19] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-68
- [20] Bode JC, Bode C, Heidelberg R, et al. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse[J]. Hepatology, 1984, 3(1): 30-34
- [21] Hauge T, Persson J, Danielsson D. Mucosal bacterial growth in the upper gastrointestinal tract in alcoholics (heavy drinkers)[J]. Digestion, 1997, 58(6): 591-595
- [22] Wang HY, Li J, Zhou C, et al. Alterations of small intestinal microflora after chronic alcohol abuse[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2007, 12(11): 654-657 (in Chinese)  
王海英, 李静, 周超, 等. 慢性饮酒对小肠菌群的影响[J]. 胃肠病学, 2007, 12(11): 654-657
- [23] Miao YL, Xiao YL, Duan LP, et al. The study of oligomeric nucleotide chip to detect gene expression profile of ulcerative colitis patients[J]. Chinese Journal of Digestology, 2009, 29(11): 775-777 (in Chinese)  
缪应雷, 肖玉良, 段丽平, 等. 寡聚核苷酸芯片检测溃疡性结肠炎患者基因表达谱的研究[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(11): 775-777
- [24] Neuman MG, Brenner DA, Rehman NB, et al. Mechanisms of alcoholic liver disease: cytokines[J]. Alcoholism Clinical and Experimental Research, 2001, 25(5): 251-253
- [25] Inokuchi S, Tsukamoto H, Park E, et al. Toll-like receptor 4 mediates alcohol-induced steato hepatitis through bone marrow-derived and endogenous liver cells in mice[J]. Alcoholism Clinical and Experimental Research, 2011, 35(8): 1509-1518
- [26] Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism[J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 2012, 302(9): G966-G978
- [27] Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation[J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 2012, 303(6): G675-G685
- [28] Fujimoto M, Uemura M, Nakatani Y, et al. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance[J]. Alcoholism Clinical and Experimental Research, 2000, 24(4): 48S-54S
- [29] Hanck C, Rossol S, Bocker U, et al. Presence of plasma endotoxin is correlated with tumour necrosis factor receptor levels and disease activity in alcoholic cirrhosis[J]. Alcoholism, 1998, 33(6): 606-608
- [30] Mathurin P, Deng QG, Keshavarzian A, et al. Exacerbation of alcoholic liver injury by enteral endotoxin in rats[J]. Hepatology, 2000, 32(5): 1008-1017
- [31] Nanji AA, Jokelainen K, Fotouhinia M, et al. Increased severity of alcoholic liver injury in female rats: role of oxidative stress, endotoxin, and chemokines[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2001, 281(6): G1348-G1356
- [32] Lambert JC, Zhou Z, Wang L, et al. Prevention of alterations in intestinal permeability is involved in zinc inhibition of acute ethanol-induced liver damage in mice[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 305(3): 880-886
- [33] Adachi Y, Moore LE, Bradford BU, et al. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol[J]. Gastroenterology, 1995, 108(1): 218-224
- [34] Inokuchi S, Tsukamoto H, Park E, et al. Toll-like receptor 4 mediates alcohol-induced steato hepatitis through bone marrow-derived and endogenous liver cells in mice[J]. Alcoholism Clinical and Experimental Research, 2011, 35(8): 1509-1518
- [35] Deng L, Rui HM. Research progress of probiotics[J]. Guangzhou food industry science and technology, 2003, 19(suppl): 84-87 (in Chinese)  
邓丽, 芮汉明. 益生菌的研究进展[J]. 广州食品工业科技, 2003, 19(增刊): 84-87
- [36] Wang JQ, Tang J, Jiang YQ. Effect of probiotics on intestinal flora disturbance and bacteria translocation of rats[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science Edition), 2006, 26(2): 163-165 (in Chinese)  
王坚疆, 汤瑾, 蒋燕群. 益生菌对大鼠肠道菌群紊乱和细菌易位的影响[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2006, 26(2): 163-165
- [37] Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases[J]. World Journal of Gastroenterology, 2006, 12(37): 5941-5950
- [38] Miyauchi EH, Morita H, Tanabe S. *Lactobacillus rhamnosus* alleviates intestinal barrier dysfunction in part by increasing expression of zonula occludens-1 and myosin light-chain kinase *in vivo*[J]. Journal of Dairy Science, 2009, 92(6): 2400-2408
- [39] Galdeano CM, Perdigo NG. The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induce sactivation of the gut mucosal immune system through innate immunity[J]. Clinical and Vaccines Immunology, 2006, 13(2): 219-226
- [40] Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases[J]. Immunology Letters, 2004, 93(2/3): 97-108
- [41] Wang Y, Kirpich I, Liu Y, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment potentiates intestinal hypoxia-inducible factor, promotes intestinal integrity and ameliorates alcohol-induced liver injury[J]. The American Journal of Pathology, 2011, 179(6): 2866-2875
- [42] Wang Y, Liu Y, Sidhu A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury[J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 2012, 303(1): G32-G41
- [43] Wang Y, Liu Y, Kirpich I, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces hepatic TNF alpha production and inflammation in chronic alcohol-induced liver injury[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2013, 24(9): 1609-1615
- [44] Wang YH, Gao J, Zhang J, et al. *Lactobacillus rhamnosus* B10 treatment ameliorates ethanol-induced mouse liver injury by antioxidant pathways[J]. Food Science, 2012, 33(23): 270-274 (in Chinese)  
王玉华, 高晶, 张静, 等. 鼠李糖乳杆菌 B10 通过抗氧化途径改善酒精肝损伤的研究[J]. 食品科学, 2012, 33(23): 270-274
- [45] Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SMH. *Lactobacillus* feeding reduce endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease)[J]. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1994, 205(3): 243-247
- [46] Forsyth CB, Farhadi A, Jakate SM, et al. *Lactobacillus GG* treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steato hepatitis[J]. Alcohol, 2009, 43(2): 163-172
- [47] Lara BO, Feng W, Wang Y, et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus GG* treatment[J]. PLoS One, 2013, 8(1): 1-10
- [48] 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, 43(8): 675-682