

厉颖,李灿委,范孟然,等. 中药调控肠道菌群干预酒精性肝病的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 107-115.
Li Y, Li CW, Fan MR, et al. Progress in research of traditional Chinese medicine for regulation of gut microbiota in patients with alcoholic liver disease [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(6): 107-115.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.06.017

中药调控肠道菌群干预酒精性肝病的研究进展

厉颖¹, 李灿委², 范孟然¹, 王雪雪¹, 陶柱萍¹, 刘卫红³, 尹爱武⁴, 高鹏飞^{1*}

(1. 云南省昆虫生物医药研发重点实验室, 云南 大理 671000; 2. 大理大学 公共卫生学院, 云南 大理 671000;
3. 大理大学 农学与生物科学学院, 云南 大理 671000; 4. 湘潭医卫职业技术学院, 湖南 湘潭 411104)

【摘要】 酒精性肝病是一种慢性进行性疾病, 目前尚缺乏有效的药物治疗方法。中药多靶点、多途径治疗疾病的特点与肠道菌群的整体调节作用高度吻合, 可通过改善肠道菌群结构、恢复肠屏障功能、缓解肠道炎症反应等作用机制治疗酒精性肝病。本文综合近年来中药调控酒精性肝病的研究进展, 从肠道菌群与酒精性肝病的关系, 以及中药通过调节肠道菌群、改善肠道菌群结构、恢复肠屏障功能、缓解肠道炎症反应来发挥干预酒精性肝病的作用, 以为中药干预酒精性肝病的机制研究提供参考。

【关键词】 酒精性肝病; 中药; 肠道菌群; 作用机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 06-0107-09

Progress in research of traditional Chinese medicine for regulation of gut microbiota in patients with alcoholic liver disease

LI Ying¹, LI Canwei², FAN Mengran¹, WANG Xuexue¹, TAO Zhuping¹, LIU Weihong³, YIN Aiwu⁴, GAO Pengfei^{1*}

(1. Yunnan Provincial Key Laboratory of Entomological Biopharmaceutical R&D, Dali 671000, China.

2. College of Public Health, Dali University, Dali 671000. 3. Department of Agriculture and Biological Science, Dali University, Dali 671000. 4. Xiangtan Medicine and Health Vocational College, Xiangtan 411104)

【Abstract】 Alcoholic liver disease (ALD) is a chronic progressive disease with no effective drug therapy. The characteristics of multi-target and multi-pathway treatment using traditional Chinese medicine (TCM) are highly consistent with the overall regulation effect of the gut microbiota. TCM can be used to treat ALD by improving the gut microbiota structure, restoring the gut barrier function, and relieving gut inflammation. This report focuses on the progress in research of the use of TCM to regulate ALD, summarizes the relationship between the gut microbiota and ALD, and discusses the role of TCM in ALD in terms of its regulation of the gut microbiota, improvement of the gut microbiota structure, restoration of the gut barrier function, and relief of gut inflammation. The overall aim of this report is to provide a reference for the study of the mechanism of TCM in the treatment of ALD.

【Keywords】 alcoholic liver disease; traditional Chinese medicine; gut microbiota; mechanism

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (81260676, 81960712); 云南省教育厅科学研究基金重点项目 (2013Z154); 云南省地方本科高校 (部分) 基础研究联合专项项目 (2018FH001-097); 云南省 2019 年中药饮片产业发展专项资金 (2019-YG-067); 中国国家留学基金 (201708535007)。

【作者简介】 厉颖 (1994—), 女, 硕士研究生, 主要从事肠道菌群、代谢组学的研究工作。E-mail: liyingdali@163.com

【通信作者】 高鹏飞 (1971—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事肠道菌群、代谢组学的研究工作。E-mail: gaodaluan@126.com

酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是由过度酒精刺激引起的肝损伤, 临床表现从脂肪肝到酒精性肝炎、纤维化和肝硬化, 并可能进一步发展为肝细胞癌^[1]。近年来, ALD 的发生率和死亡率在全球一直呈上升趋势。据报道, 每年约 330 万人死于酒精消费, 占全球死亡总数的 5.9%^[2]; 在欧洲, 50 岁之前由过度饮酒导致的肝相关死亡占 60%~80%^[3]; 2015 年, 亚太地区因肝硬化死亡的人数占全球肝病死亡人数的 54.3%, 其中由饮酒造成的死亡占 20.8%^[4]。因此, 探究 ALD 的发生发展机制, 寻找有效的治疗靶点和方法非常必要。

肠道菌群是人体最大的微生态系统, 近 90% 的细菌属于厚壁菌门 (革兰氏阳性菌) 和拟杆菌门 (革兰氏阴性菌), 其余为放线菌门、梭菌门、变形菌门和疣微菌门等^[5]。菌群在肠道内维持着一种共生关系, 发挥消化、维生素合成、抵抗病原体在肠道定植等多种功能, 其基因数量大约是人类细胞的 100 多倍^[6]。肠道和肝通过胆道、门静脉和体循环等进行双向交流; 在肠道中, 微生物代谢产物经门静脉转运至肝, 影响肝的微环境和功能; 肝通过门静脉接收和过滤大量的营养物质、细菌产物、毒素和代谢物, 并通过胆道系统进行输出循环^[7-8]。肠道菌群构成的变化和细菌产物进入门脉血液的转运, 在酒精诱导的肝损伤中发挥了重要作用^[9]。

目前 ALD 治疗, 主要通过戒断和保肝药物来防止肝损害的发生或发展, 对于终末期肝病的治疗多采用肝移植; 一些合成药物, 如双环醇、硫普罗宁和联苯双酯等, 在临床用于缓解 ALD 的症状, 但疗效不甚理想^[10]。我国中药在防治疾病方面有悠久的历史, 越来越广泛的应用于 ALD 的研究和治疗。研究发现, 中药药效的发挥与肠道菌群关系密切, 一方面, 中药可以通过调控肠菌构成缓解疾病引起的肠道微生物紊乱治疗疾病; 另一方面, 肠菌构成的改变会导致其代谢能力发生改变, 进而介导中药组分相互作用。肠道菌群既是中药的直接作用靶点, 也是研究中药作用机制不可忽视的一部分^[11]。综合近年来的研究, 本文从肠道菌群与 ALD 的联系以及中药通过调控肠道菌群干预 ALD 进行综述, 为中药治疗 ALD 的作用机制研究提供参考。

1 肠道菌群与 ALD

1.1 酒精摄入导致肠菌构成失衡

酒精摄入会破坏健康人体的肠道微生物群的

共生平衡状态, 据报道, 嗜酒者胃酸减少, 胃液 pH 值增高, 导致杀菌作用减弱, 细菌进入小肠增多, 使革兰氏阴性杆菌过度生长, 并伴随细菌多样性的减少^[12]。肠菌构成失衡与酒精诱导的肝损伤的关联, 主要表现为肠道优势菌被抑制, 部分致病菌过度繁殖, 如酒精依赖患者肠道真菌多样性减少、念珠菌过度生长; ALD 小鼠模型中, 乳酸杆菌属数量下降等^[13-15]。

1.2 酒精摄入破坏肠屏障完整性

酒精摄入会破坏肠道屏障的完整性, 导致肠道通透性增加, 促使肠道部分有害菌及其有害代谢产物穿过肠屏障, 进入血液循环并分布到肝, 加速 ALD 的发生发展, 如细菌代谢产物 LPS 可穿过肠上皮进入体循环, 到达肝, 引发肝炎炎症反应^[16]。研究显示, 酒精及其代谢产物乙醛既可以直接损伤肠黏膜上皮细胞, 还可抑制肠道紧密连接蛋白的表达, 造成肠黏膜屏障功能受损^[17]。有报道称, 跨膜蛋白 occludin 及抗菌肽 REG3B 和 REG3G 的缺乏可加重酒精诱导的小鼠肠道屏障功能障碍和肝损伤, 促进紧密连接蛋白的解体及酒精性脂肪肝向脂肪性肝炎的进展^[18-19]。

1.3 酒精摄入导致细菌及细菌产物易位, 引发肝炎炎症反应

酒精及其代谢物可导致肠源性细菌及细菌产物易位, 如细菌内毒素 (lipopolysaccharide, LPS)、多肽、细菌 DNA 释放到肝, 引发炎症反应。LPS 是肝炎症的关键诱因之一, 通过 TLR4 对 NF- κ B 信号通路进行调控, 调节炎症细胞因子的表达。研究发现, 慢性乙醇暴露的小鼠模型出现内毒素血症, 而 TLR4 缺乏的小鼠对乙醇诱导的肝损伤有保护作用^[20-21]。此外, LPS 通过与 KCs 细胞 (Kupffer cells) 上的 CD14/TLR4 结合, 刺激先天免疫反应, 将中性粒细胞和单核细胞吸引到肝, 诱发肝炎炎症反应。

肠球菌及真菌的异位也可引起肝炎症。研究表明, 酒精摄入增加了肠道肠球菌的数量, 肠球菌的异位可引起肝炎症和肝细胞死亡^[22]。此外, Yang 等^[13]发现, 长期饮酒的小鼠肠道真菌数量增加, 导致真菌 β -葡聚糖的异位引发肝炎症。

1.4 酒精摄入改变肠道短链脂肪酸 (SCFAs) 代谢

SCFAs 是细菌的发酵产物, 使人体肠道环境呈酸性, 并促进人体有益细菌的生长, SCFAs 主要包括乙酸、丙酸、异丁酸等。据报道, 乙醇喂养大鼠肠道内除了乙酸作为乙醇的代谢物而增加, 其余

SCFAs 水平降低^[23]。Bajaj 等^[24] 研究显示,酒精摄入可使短链脂肪酸的产生菌 Lachnospiraceae 和 Ruminococcaceae 水平降低。基于 SCFAs 和肠道菌群的关联分析提示,SCFAs 调控肠道微生态在 ALD 的预防和治疗中具有潜在的研究价值^[25]。

2 中药调控肠道菌群防治 ALD

酒精可在多个层面上影响肠道,肠道菌群失调对 ALD 发展的重要性还可通过粪便微生物移植得到证实^[26]。许多中药可改善肠道微环境,缓解 ALD 的进展,部分详见表 1。中药介导肠道微生物改善

ALD 的主要机制包括:缓解 ALD 的肠道菌群紊乱,改善肠屏障功能及炎症反应。

熊果酸、大蒜素、人参和黄粉虫幼虫可通过改变优势菌和致病菌比例缓解 ALD 的肠道菌群紊乱^[27-30];山奈酚、乌药、枳椇子、米糠、葛根和水飞蓟合用可上调紧密连接蛋白的表达,如 Caco-2、ZO-1、occludin 和 claudin-1,改善 ALD 的肠屏障功能^[31-35];大黄、莱菔、拐枣和双斑蟋可降低 IL-6、TNF- α 和 TLR4 等炎症因子的表达,抑制 LPS-TLR4-NF- κ B、LPS-CD14-TLR4 等肝炎症通路的激活,缓解 ALD 的炎症反应^[36-39]。

表 1 中药调控肠道菌群干预 ALD 的研究

Table 1 Study on intervention of ALD by regulating microbiota with traditional Chinese medicine

分类 Classification	名称 Name	来源 Source	实验方法 Method	传统功效 Traditional effects	文献 Literature
	熊果酸 Ursolic acid	木犀科植物女贞叶,杜鹃科植物熊果,蔷薇科植物枇杷的叶,玄参科植物毛泡桐叶,唇形科植物夏枯草的全草等 Ligustrum lucidum leaves, Rhododendron medicinal plants bear fruit, Rosa roxburghii leaves, Radix Sophora flavescens leaves, Labiatae plant Prunella vulgaris, etc	A:雄性,Wistar 大鼠 M:50%乙醇 8 mL/kg,2 周;12 mL/kg b.w. ¹⁾ , q.d., 6 周 D:i.g.150;q.d.;8 周 A, Male, Wistar rats M, 50% ethanol 8 mL/kg, 2 weeks; 12 mL/kg b.w. ¹⁾ , q.d., 6 weeks D: i.g.150; q.d.; 8 weeks	/	[27]
活性成分 Active ingredient	山奈酚 Kaempferol	姜科植物山柰 (<i>kaempferol galanga</i> L.) 的根茎 Rhizome of <i>kaempferol galanga</i> L, a ginger plant	A:雄性,ICR 小鼠 M:50% (v/v) 乙醇 5 g/kg b.w. ¹⁾ D:i.g.25、50、100 末次给药 1 h 后灌胃乙醇 A, Male, ICR mice M, 50% (v/v) ethanol 5 g/kg b.w. ¹⁾ D, i. g. 25, 50, 100 Gastrointestinal ethanol after 1 h of last administration	味辛,性温。 归胃、脾经 Pungent flavor, warm natured. Belong to stomach, spleen meridian	[31]
	大蒜素 Allicin	百合科葱属植物蒜 <i>Allium sativum</i> L. 的鳞茎 Bulbs of garlic <i>Allium sativum</i> L. from lily family onion	A:雄性,C57BL/6 小鼠 M:乙醇流体饮食 D:5、20;q.d.;4 周 A, Male, C57BL/6 mice M, Ethanol containing liquid diet D, 5, 20;q.d.;four weeks	性温,味辛。归脾经、胃经、肺经 Warm natured, pungent flavor. Belong to Spleen, Stomach, Lung Meridian	[28]
	植物固醇 Phytosterol	/	A:雄性,Wistar 大鼠 M:56°红星二锅头 8 mL/kg, 1~2 周;12 mL/kg, 3~8 周 D:i.g.200、400;q.d.;8 周 A, Male, Wistar rats M, 56°Red star erguotou 8 mL/kg, 1~2 weeks; 12 mL/kg 3~8 weeks D, i.g.200, 400; q.d.; 8 weeks	/	[43]

续表 1

分类 Classification	名称 Name	来源 Source	实验方法 Method	传统功效 Traditional effects	文献 Literature
	人参 <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey	五加科人参属植物人参 <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey.的根 Root of <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey. of the Araliaceae	A:雄性,C57BL/6 小鼠 M:Lieber-DeCarli 乙醇流质饮食 D:300; q.d.; 8 周 A, Male, C57BL/6 male M, Lieber-DeCarli ethanol containing liquid diet D, 300; q.d.; 8 weeks	性温,味甘,微苦。 归心经、肺经、脾经、肾经 Warm natured, sweet flavor and Bitter	[29]
	大黄 <i>Rheum palmatum</i> L.	为蓼科大黄属植物掌叶大黄 <i>Rheum palmatum</i> L.、唐古特大黄 <i>R.tanguticum</i> Maxim.ex Balf.或药用大黄 <i>R.officinale</i> Baill.的根及根茎 Root and rhizomes of the <i>Rheum palmatum</i> L., <i>R. tanguticum</i> Maxim.ex Balf. or <i>R. officinale</i> Baill. in Polygonaceae	A:雄性,C57BL/6 小鼠 M:30%(w/v)乙醇 6 g/kg b.w. ¹⁾ D:0.3%大黄提取物;17 d 未次给药后禁食过夜灌胃乙醇 A, Male, C57BL/6 male M, 30%(w/v)ethanol 6 g/kg b.w. ¹⁾ D, 0.3% rhubarb extract; 17 d	性寒,味苦。归脾经、胃经、大肠经、肝经、心包经 Cold natured, bitter. Belong to spleen, stomach, large intestine, liver and pericardium meridian	[36]
	乌药 <i>Lindera aggregata</i> (Sims) Kosterm.	为樟科山胡椒属植物乌药 <i>Lindera aggregata</i> (Sims) Kosterm.的干燥块根 Dry root of <i>Lindera aggregata</i> (Sims) Kosterm. of Lauraceae	A:雄性,SD 大鼠 M:50%(vol/vol)乙醇 10 mL/kg b.w. D:1.2, 4 g/kg; q.d.; 20 d A, Male, SD rats M, 50%(vol/vol)ethanol 10 mL/kg b.w. D, 1, 2, 4 g/kg; q.d.; 20 d	性温,味辛。归肺经、脾经、肾经、膀胱经 Warm natured, pungent flavor. Belong to pulmonary, spleen, kidney and bladder meridian	[32]
单味药提取物 Single drug extract	菜蓟 <i>Cynara scolymus</i> L.	菊科菜蓟属植物菜蓟 <i>Cynara scolymus</i> L.的叶 Leaves of <i>Cynara scolymus</i> L. of the Artichoke	A:雄性,ICR 小鼠 M:40%(w/v)乙醇 12 mL/kg b.w. ¹⁾ D:0.4, 0.8, 1.6 g/kg; q.d.; 10 d A, Male, ICR mice M, 40%(w/v)ethanol 12 mL/kg b.w. ¹⁾ D, 0.4, 0.8, 1.6 g/kg; q.d.; 10 d	味甘,性平 Sweet flavor, mild natured	[37]
	枳椇子 <i>Semen Hoveniae</i>	鼠李科枳椇属植物枳椇 <i>Semen Hoveniae</i> 的带有肉质果柄的果实或种子 Fruit or seed of <i>Semen Hoveniae</i> of the Rhamnaceae	A:雄性,SD 大鼠 M:Lieber-DeCarli 乙醇流质饮食, 10 d D:300, 600; q.d. A, Male, SD rats M, Lieber-DeCarli ethanol containing liquid diet, 10 d D, 300, 600; q.d.	味甘,酸,性平。 归脾经 Sweet flavor and sour, mild natured. Belong to spleen Meridian	[33]
	拐枣 <i>Hovenia dulcis</i> Thunb.	为鼠李科枳椇属植物拐枣 <i>Hovenia dulcis</i> Thunb. <i>Hovenia dulcis</i> Thunb. of the Rhamnaceae	A:雄性,ICR 小鼠 M:56°北京红星二锅头酒按 0.15 mL/10g b.w. ²⁾ D:4.8 g/kg; q.d.; 10 d A, Male, ICR mice M, 56°Red star erguotou 0.15 mL/10g b.w. ²⁾ D, 4, 8 g/kg; q.d.; 10 d	味甘,性平 Sweet flavor, mild natured	[38]
	大蒜 <i>Allium sativum</i> L.	百合科葱属植物蒜 <i>Allium sativum</i> L.的鳞茎 Bulbs of garlic <i>Allium sativum</i> L. from lily family onion	A:雌、雄,KM 小鼠 M:红星二锅头 8 mL/kg b.w. ³⁾ D:i.g.15, 25 mg/mL; q.d.; 30 d A, Male and female M, Red star erguotou 8 mL/kg b.w. ³⁾ D, i.g.15, 25 mg/mL; q.d.; 30 d	性温,味辛。归脾经、胃经、肺经 Warm natured, pungent flavor. Belong to Spleen, Stomach, Lung Meridian	[42]
	米糠 Rice bran	由果皮、种皮、外胚乳、糊粉层和胚加工制成 Made from pericarp, seed coat, exosperm, aleurone layer and embryo processing	A:雄性,C57BL/6 小鼠 M:乙醇(4%, w/v)流质饮食 D:100, 200; 8 周 A, Male, C57BL/6 mice M, Ethanol containing liquid diet (4%, w/v) D, 100, 200; 8 weeks	温里药 Drugs for dispelling internal cold 苦甘,平,无毒。归脾经、胃经 Bitter, flat, non-toxic. Belong to spleen and gastric meridian	[34]

续表 1

分类 Classification	名称 Name	来源 Source	实验方法 Method	传统功效 Traditional effects	文献 Literature
	葛根+水飞蓟 <i>Puerarialobata</i> (Willd.) Ohwi root and <i>Silybum</i> <i>marianum</i> (L.) Gaertn.	葛根:为豆科葛属植物野葛 <i>Puerarialobata</i> (Willd.) Ohwi 的 干燥根 Dry roots of <i>Puerarialobata</i> (Willd.) of the Leguminosae 水飞蓟:为菊科植物水飞蓟 <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. 的干燥成熟果实 Dry ripe fruit of Artichoke <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. of Compositae	A:雄性,C57BL/6 小鼠 M:Lieber-DeCarli 乙醇流质饮食, 10 d;31.5%(v/v)乙醇 5 g/kg b.w., 1 d D:葛根 150, 水飞蓟 60, 葛根+水飞 蓟 210;10 d A, Male, C57BL/6 male M, Lieber-DeCarli ethanol containing liquid diet, 10 d; 31.5%(v/v) ethanol 5 g/kg b.w., 1 d D, <i>Puerarialobata</i> (Willd.) Ohwi root 150, <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. 60, <i>Puerarialobata</i> (Willd.) Ohwi root and <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. 210; 10 d	葛根:性凉,味甘、辛。 归脾经,胃经 辛凉解表药 Cool natured, sweet flavor and pungent flavor. Belong to Spleen and Stomach Meridian 水飞蓟:性寒,味苦。 归肝经,胆经 清热解表药 Cold natured, bitter, Belong to liver and gallbladder Meridian Heat clearing and detoxifying drug	[35]
其它 Others	桑葚和白花蒲公英 <i>Morus alba</i> L. and White dandelion	桑葚:桑科桑属植物桑 <i>Morus</i> <i>alba</i> L.的果穗 Fruit spike of <i>Morus alba</i> L. of mulberry family 蒲公英:为菊科蒲公英属植物 蒲公英 <i>Taraxacum mongolicum</i> Hand. Mazz.、碱地蒲公英 <i>T.</i> <i>sinicum</i> Kitag.或同属数种植物 的干燥全草 Dried whole plant of <i>Taraxacum</i> <i>mongolicum</i> Hand. Mazz., <i>T.</i> <i>sinicum</i> Kitag. or several plants of the Compositae	A:雄性,SD 大鼠 M:乙醇 3 g/kg b.w., ¹⁾ 1 d;6% vol/vol 乙醇 D:饮食中含 1%提取物;q.d.;4 周 A, Male, SD rats M, Ethanol 3 g/kg b.w., ¹⁾ 1 d; 6% vol/vol ethanol D, Diet contains 1% extract; q.d.; four weeks	桑葚:性寒,味甘、酸。 归心经,肝经,肾经 补血药 Cold natured, sweet flavor and sour. Belong to Heart, Liver, Kidney Meridian. Antanemic 蒲公英:性寒,味苦、甘。 归肝经,胃经 清热解表药 Cold natured, bitter and sweet. Blong to liver and stomach Meridian. Heat clearing and detoxifying drug	[48]
	黄粉虫幼虫 <i>Tenebrio molitor</i> larva	/	A:雄性,SD 大鼠 M:Lieber-DeCarli 乙醇流质饮食 D:50,100,200;q.d.;8 周 A, Male, SD rats M, Lieber-DeCarli ethanol containing liquid diet D, 50, 100, 200; q.d.; 8 weeks	/	[30]
	双斑蟋 <i>Gryllus</i> <i>bimaculatus</i>	/	A:雌性,C57BL/6 小鼠 M:乙醇 6 g/kg b.w. ²⁾ D:i.g.200, q.d. A, Male, C57BL/6 mice M, Ethanol 6 g/kg b.w. ²⁾ D, i.g.200, q.d.	/	[39]

注:1) 给药后灌胃乙醇;2) 给药前灌胃乙醇;3) 于造模前 30 min 给药 1 次;b.w.:体重;q.d.:每天 1 次;i.g.:灌胃给药;A:研究对象;M:建模方法;D:给药剂量与时间;加粗及下划线:该给药剂量的作用效果相对较好;剂量中未标单位的代表单位为 mg/kg。
Note.1), Gavage alcohol after administration.2), Gavage alcohol before administration.3), Once 30 min before molding. b.w., Body mass. q.d., Once a day, i.g., Gavage administration. A, Subject investigated. M, Modeling methods. D, Dosage and time of administration. Bold and underlined, A good dose. The unlabeled unit in the dose is mg/kg.

2.1 活性成分

熊果酸是从杜鹃花科常绿蔓生灌木熊果中提取的一种五环三萜类化合物,存在于唇形科植物夏枯

草(*Prunella vulgaris* L.)的全草,冬青科冬青属铁冬青(*Ilex rotunda* Thunb.)的叶等植物中^[40]。马浩然等^[27]研究发现,在 ALD 大鼠模型中,熊果酸干预组

大鼠肠道长双歧杆菌和嗜酸乳杆菌含量明显高于酒精模型组,大肠杆菌和粪肠球菌含量较酒精模型组显著减少,且均接近于正常对照组。此外,熊果酸可抑制血浆 D-乳酸浓度及内毒素水平的升高。提示熊果酸能够通过缓解酒精引起的肠道菌群结构和数量的改变,改善肠道微生态,达到有效缓解肝细胞损伤的功效。

山奈酚属于黄酮醇类化合物,主要来源于姜科植物山柰(*kaempferol galanga* L)的根茎,也广泛存在于各种水果、蔬菜及饮料中。研究发现,山奈酚可以上调 Caco-2 细胞紧密连接蛋白的表达,改善乙醛诱导的细胞旁通透性的增加,改善肠道屏障功能^[41];山奈酚通过上调 ALD 小鼠肠道黏膜中丁酸盐受体 GPR109R、转运蛋白 SLC5A8 和紧密蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达,有效预防和治疗小鼠酒精性肝损伤^[31]。

大蒜(*Allium Sativum* L.)为百合科葱属植物的鳞茎,主要活性成分为大蒜素和大蒜多糖。Panyod 等^[28]发现,在酒精性肝脂肪变性小鼠模型中,大蒜素可抑制盲肠梭菌目 R-7 群、毛螺菌科、布劳特氏菌属、瘤胃菌科 UCG-013 水平的升高,降低 LPS、CD14、TLR4 水平和促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平。提示大蒜素可能通过调控肠道菌群结构、介导 LPS-CD14-TLR4 诱导的肝炎症通路,发挥保肝作用。此外,在急性 ALD 小鼠模型中,大蒜多糖可促进肠道中优杆菌属和乳酸菌属生长,调节急性酒精性肝损伤小鼠伴有的肠道菌群失调^[42]。

植物固醇(phytosterols)是一种存在于植物中的天然活性物质,可阻止小肠对胆固醇的吸收。研究发现,在 ALD 大鼠模型中,植物固醇可抑制炎症因子 IL-6 和 TNF- α 水平,降低大肠杆菌数量,升高乳杆菌、双歧杆菌数量,修复 ALD 大鼠小肠微绒毛长度、细胞间紧密连接和线粒体的破坏,提示植物固醇可能通过减轻炎症反应、修复小肠机械屏障、维持肠道菌群的平衡,发挥保肝作用^[43]。

2.2 单味药及其提取物

人参是五加科植物人参(*Panax* L.)的干燥根或根茎。研究报道,人参通过促进益生菌的生长,抑制有害细菌的增殖,调节肠道菌群^[44]。Fan 等^[29]研究发现,在酒精诱导的小鼠肝损伤模型中,人参可增加艾克曼菌丰度,艾克曼菌与肠黏膜厚度及肠屏障完整性呈正相关,还可促进双歧杆菌、乳酸菌等益生菌的生长,抑制因长期饮酒引起的短链脂肪酸产生菌

Allobaculum、瘤胃球菌属、乳酸菌、链球菌和氏菌属的减少,提示人参可以通过调节肠道菌群结构,减轻酒精性肝损伤和肠道紊乱。

大黄为蓼科大黄属植物掌叶大黄(*Rheum palmatum* L.)、唐古特大黄(*R. tanguticum Maxim. ex Balf.*)或药用大黄(*R. officinale Baill.*)的根及根茎。在急性 ALD 小鼠模型中,大黄提取物可增加艾克曼菌的相对丰度,降低 IL-6、MCP-1、TNF- α 和 TLR4 炎症因子的表达水平,并使巨噬细胞标记物 F4/80、CD68 和 CD11c 的表达水平下调,提示大黄提取物可通过恢复肠屏障功能、抑制炎症反应,改善 ALD^[36]。

乌药为樟科山胡椒属植物乌药(*Lindera aggregata*(Sims)Kosterm.)的干燥块根。在 ALD 大鼠模型中,乌药醇提物可增加厚壁菌门的丰度,降低拟杆菌门的丰度;降低 NF- κ B 和 LPS 水平,抑制 TLR4 过表达;改善肝病理改变和肠道超微结构损伤;促进 occludin 和 claudin-1 的表达,提示乌药醇提物可通过减轻肠道菌群紊乱、改善肠屏障功能障碍、抑制炎症反应,减轻 ALD 症状^[32]。

菜蓟为菊科菜蓟属植物菜蓟(*Cynara scolymus* L.)的叶。在急性 ALD 小鼠模型中,菜蓟提取物可抑制急性酒精性肝损伤小鼠 TLR4 和 NF- κ B 的表达,提示菜蓟提取物通过抑制 TLR4/NF- κ B 炎症通路对急性 ALD 小鼠发挥预防保护作用^[37]。

枳椇子为鼠李科枳椇属植物北枳椇(*Hovenia dulcis* Thunb.)、枳椇(*Hovenia acerba* Lindl.)和毛果枳(*Hovenia trichocarpa* Chun et Tsiang)的成熟种子,富含黄酮类化合物二氢杨梅素和槲皮素。在酒精喂养的慢性肝损伤大鼠模型中,枳椇子提取物可抑制 TLR4 通路及其下游炎症介质;减少肝产生的 LPS;上调 ZO-1 和 occludin 的表达,提示枳椇子提取物可能通过抑制炎症反应、恢复肠屏障功能,发挥保肝作用^[33]。

拐枣为鼠李科枳椇属植物拐枣(*Hovenia dulcis* Thunb.)的果梗。李寒冰等^[38]研究发现,鲜拐枣汁可降低急性酒精肝损伤小鼠肠道中的革兰氏阴性菌如大肠杆菌,增加革兰氏阳性菌(双歧杆菌、乳酸杆菌)水平;降低血清中的 NF- κ B 及 IL-6 的含量,提示鲜拐枣汁对酒精致急性肝损伤小鼠的保护作用,可能是通过肠-肝轴对肠道菌群的影响及 TLRs 通路的调节实现的。

米糠主要是由果皮、种皮、外胚乳、糊粉层和胚

加工制成的。Xiao 等^[34]发现,在小鼠 ALD 模型中,米糠酚提取物及其微生物代谢物可以增加有益菌群水平,如酸化拟杆菌、乳酸菌,降低致病菌水平,如 *Muribaculum*; 缓解酒精导致的 ZO-1、claudin-1、claudin-4 和 REG3G 表达水平的降低;抑制酒精触发的肝 LPS-TLR4-NF- κ B 通路的激活。研究表明,米糠酚提取物可改善肠道菌群失调、肠屏障功能障碍和肝炎症反应,缓解 ALD。

2.3 其他

葛根和水飞蓟是两种具有肝保护作用的中草药。Feng 等^[35]研究发现,在慢性乙醇喂养的小鼠肝损伤模型中,葛根和水飞蓟合用可上调紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 和 claudin-4 的表达,抑制肝 LPS-TLR4-NF- κ B 炎症信号通路,提示葛根和水飞蓟合用可恢复肠屏障功能、抑制炎症反应,发挥保肝作用。

桑葚是桑科桑属植物桑 (*Morus alba* L.) 的果穗,桑葚提取物可明显加速乙醇的降解,在降低胰岛素抵抗的同时可减轻肝脂肪变性^[45-46];蒲公英是菊科蒲公英属植物蒲公英、碱地蒲公英或同属数种植物的干燥全草,蒲公英提取物通过去除活性氧来保护肝免受有毒物质的伤害^[47]。Park 等^[48]研究显示,桑葚和白色蒲公英的水提物可通过降低小鼠大肠厚壁菌门与拟杆菌门比例,缓解酒精性肝脂肪变性;白色蒲公英的水提物对酒精摄入引起的肠道微生物群落变化的保护作用更强,提示桑葚和白色蒲公英提取物可以减轻慢性酒精摄入引起的肠道菌群失调,缓解酒精性肝脂肪变性。

此外,Choi 等^[30]研究报道,黄粉虫幼虫可增加慢性酒精诱导的大鼠肝损伤模型中约氏乳杆菌丰度,改善酒精诱导的菌群失调,发挥保肝作用。Hwang 等^[39]研究发现,在急性酒精诱导的小鼠肝损伤模型中,双斑蟋可抑制 LPS 诱导 KCs 细胞的激活和随后的炎症信号传导,保护肝免受酒精侵害。

3 总结与展望

综上所述,中药多靶点、多途径治疗疾病的特点与肠道菌群的整体调节作用高度吻合,主要通过改善肠道菌群结构、恢复肠屏障功能,缓解肠道炎症反应等来调节肠道菌群干预 ALD。

目前中药通过肠道菌群干预 ALD 的研究,大多聚焦分析相对丰度较高的物种,因机体肠道菌群组成复杂,仍有大部分菌群有待检测与分析;而且,相

关研究多采用单味中药、中药组合或复方对疾病进行干预治疗,中药有效成分调控肠道菌群改善 ALD 的作用机制研究相对较少,需进一步阐明;从中药的传统功效(如性味归经等)看,本文总结通过调控肠道菌群改善 ALD 的中药,归脾经、胃经的数量,远多于归肝经、胆经的数量,根据中医理论“脾胃为后天之本”,如何将中药的传统理论和功效与肠道菌群和 ALD 联系起来,也是今后研究需要探索的方向之一。

肠道菌群与中药之间的相互作用已经成为近年来研究的热点。肠道菌群的多样化和中药成分的复杂性,增加了研究的工作量和难度。近年来,各种组学技术发展迅速,在阐明肠道菌群和中药作用机制方面应用广泛,如宏基因组学、宏转录组学、宏蛋白质组学和代谢组学等,今后可考虑将这些技术更多地应用到中药与肠道菌群相互作用干预 ALD 的研究中,进一步深入阐明中药通过调节肠道菌群干预 ALD 的作用机制^[49-50]。此外,肠道黏膜是机体最大的黏膜免疫系统,是机体免疫系统的重要组成部分,随着对肠道微生态研究的不断深入,肠道菌群与肠道黏膜免疫、以至与整个机体免疫的相互作用受到广泛关注^[51],例如乳酸杆菌和双歧杆菌利用食物中的碳水化合物增加 SCFAs,而 SCFAs 可通过 GPCR 和表观遗传机制发挥抑制免疫性炎症的作用^[52]。因此,肠道黏膜免疫系统很可能在中药调控肠道菌群干预 ALD 过程中发挥重要作用,可在今后的相关研究中深入探讨。

参考文献:

- [1] 林惠武,林燕琼,林志辉. 双歧杆菌对慢性酒精性肝损伤大鼠肝功能保护作用的探讨 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(6): 760-765.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease [J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 154-181.
- [3] Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe-simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths [J]. J Hepatol, 2016, 64(4): 957-967.
- [4] Sarin SK, Kumar M, Eslam M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(2): 167-228.
- [5] Sarin SK, Pande A, Schnabl B. Microbiome as a therapeutic target in alcohol-related liver disease [J]. J Hepatol, 2019, 70(2): 260-272.
- [6] 郭玉倩,陆姜利,角建林,等. D-半乳糖增加树鼯肠道 IL-18 的表达及肠道菌群失调 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30

- (3): 50-55.
- [7] Philips CA, Augustine P, Yerol PK, et al. Modulating the intestinal microbiota; therapeutic opportunities in liver disease [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2020, 8(1): 87-99.
- [8] 易宏淦, 臧梦雅, 吴志远, 等. 慢性肠道炎症促进肝癌的发展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(5): 1-4.
- [9] 张欢, 孙劲晖. 基于肠道微生态探索“调肝理脾”法治疗酒精性肝病的新思路 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(9): 123-126.
- [10] Mo Q, Zhou G, Xie B, et al. Evaluation of the hepatoprotective effect of Yigan mingmu oral liquid against acute alcohol-induced liver injury in rats [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 32.
- [11] 唐明甜, 肖百全, 刘忠华, 等. 中药调节肠道菌群降低血糖的作用及机制研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(5): 120-126.
- [12] Fukui H. Role of gut dysbiosis in liver diseases: what have we learned so far [J]. *Diseases*, 2019, 7(4): 58.
- [13] Yang AM, Inamine T, Hochrath K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2829-2841.
- [14] Chu H, Duan Y, Lang S, et al. The *Candida albicans* exotoxin candidalysin promotes alcohol-associated liver disease [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 391-400.
- [15] Chen P, Torralba M, Tan J, et al. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 203-214.
- [16] Cassard AM, Ciocan D. Microbiota, a key player in alcoholic liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24(2): 100-107.
- [17] Zhong W, Li Q, Zhang W, et al. Modulation of intestinal barrier and bacterial endotoxin production contributes to the beneficial effect of nicotinic acid on alcohol-induced endotoxemia and hepatic inflammation in rats [J]. *Biomolecules*, 2015, 5(4): 2643-2658.
- [18] Mir H, Meena AS, Chaudhry KK, et al. Occludin deficiency promotes ethanol-induced disruption of colonic epithelial junctions, gut barrier dysfunction and liver damage in mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(4): 765-774.
- [19] 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.
- [20] Li F, Duan K, Wang C, et al. Probiotics and alcoholic liver disease; treatment and potential mechanisms [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 5491465.
- [21] 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.
- [22] Llorent C, Jepsen P, Inamine T, et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus* [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 837.
- [23] Hartmann P, Seebauer CT, Schnabl B. Alcoholic liver disease; the gut microbiome and liver cross talk [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(5): 763-775.
- [24] Bajaj JS, Kakiyama G, Zhao D, et al. Continued alcohol misuse in human cirrhosis is associated with an impaired gut-liver axis [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2017, 41(11): 1857-1865.
- [25] Cresci GA, Glueck B, McMullen MR, et al. Prophylactic tributyrin treatment mitigates chronic - binge ethanol - induced intestinal barrier and liver injury [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(9): 1587-1597.
- [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] 马浩然, 贾海莲, 张文龙, 等. 熊果酸对酒精性肝损伤大鼠肠道菌群的影响 [J]. *食品科学*, 2018, 39(11): 146-151.
- [28] Panyod S, Wu WK, Lu KH, et al. Allicin modifies the composition and function of the gut microbiota in alcoholic hepatic steatosis mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(10): 3088-3098.
- [29] Fan J, Wang Y, You Y, et al. Fermented ginseng improved alcohol liver injury in association with changes in the gut microbiota of mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(9): 5566-5573.
- [30] Choi RY, Ham JR, Ryu HS, et al. Defatted *Tenebrio molitor* larva fermentation extract modifies steatosis, inflammation and intestinal microflora in chronic alcohol-fed rats [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1426.
- [31] Chen J, Xuan YH, Luo XM, et al. Kaempferol alleviates acute alcoholic liver injury in mice by regulating intestinal tight junction proteins and butyrate receptors and transporters [J]. *Toxicology*, 2020, 429: 152338.
- [32] Lou Z, Wang J, Chen Y, et al. *Linderae radix* ethanol extract attenuates alcoholic liver injury via attenuating inflammation and regulating gut microbiota in rats [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(6): e7628.
- [33] Qiu P, Dong Y, Zhu T, et al. Semen *hoveniae* extract ameliorates alcohol-induced chronic liver damage in rats via modulation of the abnormalities of Gut-Liver Axis [J]. *Phytomedicine*, 2018, 52: 40-50.
- [34] Xiao J, Zhang R, Wu Y, et al. Rice bran phenolic extract protects against alcoholic liver injury in mice by alleviating intestinal microbiota dysbiosis, barrier dysfunction, and liver inflammation mediated by the endotoxin-TLR4-NF- κ B pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(5): 1237-1247.
- [35] Feng R, Chen JH, Liu CH, et al. A combination of *pueraria lobata* and *silybum marianum* (L.) Gaerth protects against alcoholic liver disease in mice [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152824.
- [36] Neyrinck AM, Etxeberria U, Taminiu B, et al. Rhubarb extract prevents hepatic inflammation induced by acute alcohol intake, an effect related to the modulation of the gut microbiota [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 61(1): 1-12.
- [37] Tang X, Wei R, Deng A, et al. Protective effects of ethanolic extracts from artichoke, an edible herbal medicine, against acute alcohol-induced liver injury in mice [J]. *Nutrients*, 2017, 9

- (9): 1000.
- [38] 李寒冰, 吴宿慧, 王凌潇, 等. 鲜拐枣汁对酒精致急性肝损伤小鼠的保护作用研究[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 108-113.
- [39] Hwang BB, Chang MH, Lee JH, et al. The edible insect gryllus bimaculatus protects against gut-derived inflammatory responses and liver damage in mice after acute alcohol exposure [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 857.
- [40] Cargin ST, Gnoatto SB. Ursolic acid from apple pomace and traditional plants: A valuable triterpenoid with functional properties [J]. *Food Chem*, 2017, 220: 477-489.
- [41] Suzuki T, Tanabe S, Hara H. Kaempferol enhances intestinal barrier function through the cytoskeletal association and expression of tight junction proteins in Caco-2 Cells [J]. *J Nutr*, 2011, 141(1): 87-94.
- [42] 范颖, 赵鑫, 李娜, 等. 大蒜多糖对急性酒精性肝损伤小鼠肠道菌群失调的影响 [J]. 食品研究与开发, 2018, 39(22): 141-146.
- [43] 刘曼, 刘颖, 王文成, 等. 植物固醇对酒精性肝损伤大鼠的保护作用以及对肠道菌群的影响研究 [J]. 营养学报, 2019, 41(4): 367-373.
- [44] Guo M, Ding S, Zhao C, et al. Red ginseng and semen coicis can improve the structure of gut microbiota and relieve the symptoms of ulcerative colitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162: 7-13.
- [45] Yang HJ, Kim MJ, Kang ES, et al. Red mulberry fruit aqueous extract and silk proteins accelerate acute ethanol metabolism and promote the antioxidant enzyme systems in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 1197-1205.
- [46] Song HJ, Lai j, Tang Q, et al. Mulberry ethanol extract attenuates hepatic steatosis and insulin resistance in high-fat diet-fed mice [J]. *Nutr Res*, 2016, 36(7): 710-718.
- [47] Yang HJ, Kim MJ, Kwon DY, et al. Gastroprotective actions of Taraxacum coreanum Nakai water extracts in ethanol-induced rat models of acute and chronic gastritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 208: 84-93.
- [48] Park S, Kim DS, Wu X, et al. Mulberry and dandelion water extracts prevent alcohol-induced steatosis with alleviating gut microbiome dysbiosis [J]. *Exp Biol Med*, 2018, 243(11): 882-894.
- [49] Cassard AM, Gerard P, Perlemuter G. Microbiota, liver diseases, and alcohol [J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(4): 1-19.
- [50] Guirro M, Costa A, Gual-Grau A, et al. Multi-omics approach to elucidate the gut microbiota activity: Metaproteomics and metagenomics connection [J]. *Electrophoresis*, 2018, 39(13): 1692-1701.
- [51] 周联, 黄绍伟, 罗霞, 等. 肠道黏膜免疫进展为中药免疫研究提供的机遇 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24): 2945-2952.
- [52] Tilg H, Moschen AR. Food, Immunity, and the microbiome [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(6): 1107-1119.

[收稿日期]2020-08-18

(上接第 101 页)

- [44] Shigemura T, Kaneko N, Kobayashi N, et al. Novel heterozygous C243Y A20/TNFAIP3 gene mutation is responsible for chronic inflammation in autosomal-dominant Behcet's disease [J]. *RMD Open*, 2016, 2(1): e000223.
- [45] Zhang J, Liu X, Meng Y, et al. Autoimmune disease associated IFIH1 single nucleotide polymorphism related with IL-18 serum levels in Chinese systemic lupus erythematosus patients [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9442.
- [46] Marinou I, Montgomery DS, Dickson MC, et al. The interferon induced with helicase domain 1 A946T polymorphism is not associated with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(2): R40.
- [47] LiY, Liao W, Cargill M, et al. Carriers of rare missense variants in IFIH1 are protected from psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(12): 2768-2772.
- [48] Enevold C, Oturai AB, Sørensen PS, et al. Multiple sclerosis and polymorphisms of innate pattern recognition receptors TLR1-10, NOD1-2, DDX58, and IFIH1 [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 212(1-2): 125-131.
- [49] Zhong B, Guo S, Yang Z, et al. Roflumilast reduced the IL-18-induced inflammatory response in fibroblast-like synoviocytes (FLS) [J]. *mACS Omega*, 2021, 6(3): 2149-2155.
- [50] Losy J, Niezgodka A. IL-18 in patients with multiple sclerosis [J]. *mActa Neurol Scand*, 2001, 104(3): 171-173.
- [51] Graham RR, Cotsapas C, Davies L, et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(9): 1059-1061.
- [52] Nezos A, Gkioka E, Koutsilieris M, et al. TNFAIP3 F127C coding variation in greek primary sjogren's syndrome patients [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 6923213.
- [53] Wiśniewski A, Matusiak Ł, Szczerkowska-Dobosz A, et al. The association of erap1 and erap2 single nucleotide polymorphisms and their haplotypes with psoriasis vulgaris is dependent on the presence or absence of the HLA-C * 06: 02 allele and age at disease onset [J]. *Human Immunology*, 2018, 79(2): 109-116.
- [54] Guerini FR, Cagliani R, Forni D, et al. A functional variant in ERAP1 predisposes to multiple sclerosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29931.
- [55] Fernando MM, Freudenberg J, Lee A, et al. Transancestral mapping of the MHC region in systemic lupus erythematosus identifies new independent and interacting loci at MSH5, HLA-DPB1 and HLA-G [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(5): 777-784.
- [56] Song GG, Choi SJ, Ji JD, et al. Genome-wide pathway analysis of a genome-wide association study on multiple sclerosis [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 40(3): 2557-2564.

[收稿日期]2020-09-27