

· 综述 ·

乳酸杆菌与肝病研究进展

全敏 邢卉春

【摘要】近年来肠道微生态与多种肝病的发生、发展受到越来越多的关注。益生菌因具有改善肠道屏障、激活免疫功能等多种有利于人体的功能而日益受到重视。乳酸杆菌作为主要的益生菌之一，与多种肝脏疾病的发生、发展和预后相关，尤其在酒精性脂肪肝及非酒精性脂肪肝治疗中作用的研究日益增多。不同乳酸杆菌与不同肝病的关系亦不尽相同，为临床应用乳酸杆菌调节肠道菌群及治疗肝病提供参考，本文就乳酸杆菌与肝病相关性及其在肝病治疗中的应用作一综述。

【关键词】肠道菌群；乳酸杆菌；肝病；益生菌

Progress on *Lactobacillus* and liver diseases Quan Min, Xing Huichun. Department of Hepatology Division 3rd, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Xing Huichun, Email: hchxing@sohu.com

【Abstract】In recent years, more and more attention has been paid to the relationship between intestinal microecology and the occurrence and development of various liver diseases. Probiotics are getting more and more attention due to their beneficial functions such as improving intestinal barrier and activating immune function. *Lactobacillus*, as one of the main probiotics, is associated with the occurrence, development and prognosis of various liver diseases, especially in the treatment of alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. In order to provide reference for the clinical application of *Lactobacillus* in the regulation of intestinal flora in the treatment of liver diseases, this paper reviews the correlation between *Lactobacillus* and liver diseases and its application in the treatment of liver diseases.

【Key words】Intestinal flora; *Lactobacillus*; Liver diseases; Probiotics

乳酸菌是革兰阳性细菌，因其可以发酵碳水化合物生成乳酸，故称之为乳酸菌。乳酸菌有23个属，乳杆菌属是乳酸菌中研究比较透彻的一个属。乳酸杆菌作为人体肠道正常菌群之一，在维持肠道微生态稳定中发挥着重要的作用。肠稳态是指宿主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。肠道微生物中99%是细菌，其功能对维持人体健康必不可少。

肠道菌群的稳定与肝病相关主要因肝脏在肠道与血液系统间充当过滤器功能，肝内免疫细胞可清除细菌及其产物，维持免疫功能的激活。肝脏与肠道间存在紧密联系，

被称为肠-肝轴。健康人群因肠黏膜屏障完整，肠道细菌不易入侵血液，肠道黏膜屏障按功能区分为机械、化学、免疫、生物4种屏障。肠道细菌在4种屏障中发挥至关重要的作用，细菌分泌的酶是生物屏障的一部分，用于阻止致病菌入侵，刺激机体免疫系统的发育和成熟。当肠道菌群紊乱时，致病菌尤其革兰阴性杆菌过度增殖分泌的内毒素破坏肠道黏膜屏障，使肠道黏膜通透性增加，细菌及其代谢产物移位至肠外，引起机体免疫过度激活及紊乱^[1]。故肠道正常菌群的稳定对整个肠黏膜屏障完整性具有不可替代的作用。

1908年梅契尼柯夫（Metchnikoff）首次提出了益生菌的概念，他认为肠道乳酸菌能够调整肠道菌群，抑制致病菌的生长，从而延长寿命。Marteau等^[2]在2003年指出“益生菌是一种摄入后对相关宿主健康及生理机能产生积极影响的非致病性微生物体”。目前我国允许使用的益生菌菌株主要分为：乳酸杆菌属、双歧杆菌属及部分革兰阳性球菌。其中，嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌是乳酸杆菌中益生效果较强的2个菌株。目前关于乳酸杆菌的功能主要包括：①平衡肠道菌群，对致病菌产生屏障作用，阻止病原菌的生长与繁殖；②免疫调节作用，乳酸菌可在不引起机体免

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.06.002

作者单位：100015 北京，首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科

基金项目：北京市重点实验室开放研究课题（No. DTKF201704）；

北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心项目（No. XXT26）；

北京市医院管理局扬帆计划（No. XMLX201837）；“十三五”艾滋病

和病毒性肝炎等重大传染病防治（No. 2018ZX10302206-003-006）；

吴阶平医学基金会（No. LDWJPMF-103-17001）

通信作者：邢卉春，Email: hchxing@sohu.com

疫反应的前提下,激活免疫细胞分泌相应的免疫因子来增强机体免疫反应^[3]。此外,还有降低胆固醇、延缓衰老等作用。近年来关于乳酸杆菌与肝病相关性的研究有较多新进展,不少乳酸杆菌还具有修复肝功能损伤的作用,为多种肝病防治提供新的治疗方向。本文就不同乳酸杆菌与肝病的相关性进行综述。

一、鼠李糖乳杆菌

鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG)是上世纪80年代从健康人体肠道中分离并命名的^[4],是目前乳酸杆菌中研究最多的一种。LGG在肠道内具有良好的定植性,存活时间长,有效抑制肠道内革兰阴性菌的生长繁殖,改善肠道屏障功能,提高机体免疫力。

1. LGG与酒精性肝病:酒精性肝病是因长期大量饮酒而引发的肝脏损害。酒精性肝病发病率逐年升高,而治疗方法有限,关于益生菌用于预防治疗酒精性肝病的研究也不断增加,其中鼠李糖乳杆菌的治疗效果较为显著。因凋亡的益生菌菌体及其代谢物仍具有一定的生理活性,不少研究应用益生菌培养液上清进行实验。

有研究显示,LGG及其培养液上清(*Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant, LGGs)可通过增强腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)磷酸化来改善酒精引起的肝功能损伤和脂肪变^[5]。LGGs阻止酒精介导的肝脏脂肪生成基因的表达,胆固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1)和硬脂酰CoA去饱和酶-1(stearoyl-CoA desaturase-1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activates receptor, PPAR- α)、PPAR- γ 共激活剂-1 α 和肉碱酰基转移酶-1,导致脂肪酸 β -氧化增加。更为重要的是,长期酒精暴露降低了AMPK磷酸化,增强了乙酰辅酶A羧化酶活性,在应用LGGs处理后,其活性减弱。LGGs还降低Bax表达,增加Bcl-2表达,从而减弱酒精诱导的肝细胞凋亡。LGGs调控的分子导致酒精暴露介导的肝脏脂肪积累和肝功能损伤的减少。有研究显示^[6]长期饮酒会导致肝脏酶、脂肪变性和形态学改变,而对酒精性肝损伤小鼠模型补充LGGs则会减弱这些改变。LGGs处理可显著改善肠屏障功能,表现为回肠紧密连接(tight junction, TJ)蛋白mRNA表达增加,肠绒毛隐窝组织学改变,肝内大肠埃希菌蛋白水平下降。流式细胞术分析表明酒精降低了Treg细胞数量,同时增加了TH17细胞计数和IL-17分泌,而LGGs可逆转此趋势。有研究应用LGG喂养酒精性肝损伤小鼠模型,2周后小鼠肝脏炎症和肝功能损伤显著减少,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达显著减少。酒精喂养小鼠增加了Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和人细胞色素p450家族成员2E1(cytochrome P450 2E1, CYP2E1)mRNA在肝内的表

达,CYP2E1在酒精介导的氧化应激、脂质代谢中起到重要作用,酒精中毒时肝脏CYP2E1水平显著升高,而补充LGG后会抑制TLRs和CYP2E1的表达^[7]。酒精引起肠道通透性增加是内毒素吸收机制之一,研究显示^[8]酒精诱导的紧密连接蛋白1、肠三叶因子、p-糖蛋白、Cathelin相关抗菌肽mRNA水平降低,而LGG培养上清液处理后能恢复这4种蛋白的正常表达。而这4种蛋白对肠道屏障完整性发挥重要作用。因此,LGGs处理可显著抑制酒精诱导的肠黏膜通透性的改变、内毒素血症及肝功能损伤。

在酒精性肝损伤的动物模型中,LGGs均表现出改善肠道通透性,修复肠道屏障,降低内毒素血症,修复肝功能损伤的作用。而尚无LGGs中发挥核心作用成分及机制的报道,仍需进一步明确,为其更好、更安全地治疗酒精性肝病提供依据。

2. LGG与非酒精性脂肪性肝病:肠道菌群与血脂异常和非酒精性脂肪性肝病关系密切,目前有较多研究表明调整肠道菌群可改善非酒精性脂肪性肝病。有研究显示^[9]给予高脂饲料喂养的小鼠应用LGG后,可恢复肠道优势菌群的多样性。小鼠肝脏脂肪含量显著下降,伴肝脏中促脂肪变和促炎症基因表达显著下调。同时小鼠胆固醇合成相关基因表达水平降低,LGG降胆固醇作用是通过抑制法尼醇受体和成纤维细胞生长因子信号转导通路所介导,上调肝脏胆固醇7 α -羟化酶可降低胆固醇水平。

3. LGG与其他肝病:有研究^[10]评价LGG治疗慢性胆汁淤积大鼠纤维化模型,结果显示应用LGG治疗后,胆汁淤积大鼠肝脏中的白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)表达量显著降低,肝脏内胶原沉积和胆管反应显著减少。关于LGG的应用进展研究除动物实验外,也有少部分临床试验的报道^[11]。伴有轻微肝性脑病的肝硬化患者应用LGG与安慰剂组比较,LGG安全且耐受性良好。应用LGG组患者肠道菌群发生了改变,抑制了肠杆菌科和梭菌数量增加,同时降低了内毒素和TNF- α 水平。

二、唾液乳杆菌

唾液乳杆菌(*Lactobacillus salivarius*, LS)作为益生菌的候选菌株^[12],可抑制真菌、幽门螺杆菌和沙门菌等,同时具有调节免疫的功能^[13-15]。研究显示^[16]LS-LI01(健康人体内分离株)可显著降低急性肝功能衰竭大鼠丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶水平,抑制总胆红素增加,减少肝脏组织学异常和回肠末端细菌易位,增加血清IL-10和(或)干扰素- γ 水平。另有研究^[17]证实LS-LI01具有抗胆汁作用,其机制是基于高度重构的细胞包膜和强化的胆汁流出系统,而非基于胆汁盐水解酶的活性。胆汁盐能促进LS-LI01蛋白水解和氨基酸摄取(尤其是芳香氨基酸),表明该菌株对肝脏具有保护作用。同时其他研究^[18]证实LS-LI01在四氯化碳诱导的肝硬化大鼠模型中的应用降

低了大鼠血清内毒素、肝脏炎性细胞因子如TNF- α 、IL-6、IL-17A以及肝内TLR2、TLR4、TLR5和TLR9的水平,减少细菌易位和肠黏膜超微结构的破坏。表明LS-LI01具有对保护肠道屏障及修复肝纤维化作用。LS可降低急性酒精暴露后酒精性肝损伤大鼠的血清AST水平,发挥肝脏保护作用^[19]。

三、发酵乳杆菌

发酵乳杆菌(*Lactobacillus fermentum*, LF)是人类肠道和妇女阴道正常菌群之一,有研究从韩国泡菜中分离出发酵乳杆菌KP-3,并将其发酵人参,然后应用于高脂饮食喂养的小鼠,结果显示发酵乳杆菌KP-3可提高人参中的微量人参皂苷水平,这种益生菌发酵人参可改善高脂饮食引起的高脂血症和肝功能损伤^[20]。有研究应用^[21]发酵乳杆菌MTCC:5898发酵水牛奶后饲喂高胆固醇饮食大鼠90 d,结果发现LF饲养组大鼠血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯水平显著降低,肝脏内脂质水平降低、脂质过氧化反应减轻、炎性细胞因子TNF- α 和IL-6水平显著下降。有研究认为LF MTCC:5898作为潜在的益生菌,可用于治疗高胆固醇血症。应用含发酵乳杆菌CECT5716和果糖低聚糖的共生菌喂养高脂饮食大鼠,喂养后的大鼠未发生脂肪变性及全身炎症,且肠道屏障功能得到改善^[22]。LF-ZYL0401^[23]可改善脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的肝功能损伤,通过肝前列腺素E2-E类前列腺素4(hepatic prostaglandin E2-E prostanoid 4)及IL-10依赖信号转导通路而降低TNF- α 表达。LF-LA12处理酒精性脂肪肝大鼠可上调肠道紧密连接蛋白mRNA表达水平,促进屏障结构和功能的恢复。上皮屏障功能的恢复可防止内毒素渗漏到血液,从而改善大鼠肝功能和肝脏脂肪变性^[24]。综上,发酵乳杆菌在改善肝脏脂肪变中有明确作用。

四、干酪乳杆菌

干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*, Lc)能够耐受胃酸和胆汁酸,通过消化道进入肠道并定植。其作为多种益生菌酸奶饮料的成分,安全性较高。Stadlbauer等^[25]报道一项采用干酪乳酸菌制剂治疗酒精性肝硬化患者的开放性研究,试验组纳入12例酒精性肝硬化患者,对照组为8例酒精性肝硬化患者。结果表明干酪乳酸菌制剂可调节IL-10分泌和TLR4表达,进而修复酒精性肝硬化患者嗜中性粒细胞的吞噬能力。

干酪乳杆菌代田株(LcS)能显著抑制蛋氨酸和胆碱缺乏饮食所诱导的非酒精性脂肪性肝炎,降低血清脂多糖浓度,抑制肝脏炎症和纤维化,降低结肠炎症反应^[26]。动物模型证实干酪乳杆菌可减少果糖诱导非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生,促进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PPAR- γ 活性^[27]。有关仔猪动物实验研究显示,在膳食中添加干酪乳杆菌可改善LPS刺

激的不良反应,降低促炎细胞因子并增加抗氧化能力以减轻LPS诱导的肝功能损伤^[28]。

五、副干酪乳杆菌

副干酪乳杆菌(*Lactobacillus paracasei*)是从干酪乳杆菌亚种中分出的新种群,广泛存在于人体口腔及肠道,其不仅可通过控制肠道微生物菌落而影响人体消化系统,调节肠道菌群,增强免疫力,还具有良好的耐酸耐胆盐特性^[29]。有研究^[30]采用培养依赖法从天然发酵乳中分离出副干酪乳杆菌Jlus66,验证了该种乳杆菌可降低脂肪性肝病大鼠体重,以及血清甘油三酯、低密度脂蛋白和转氨酶水平。组织病理分析验证了该菌可改善肝脏脂肪变,且对NAFLD有治疗作用。

六、嗜酸乳杆菌

嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)是人体肠道内少数有益微生物之一,可产生抗菌药物——“乳酸菌素”,能抑制大肠埃希菌及腐败菌的异常发酵。酸乳杆菌NS1(LNS1)可显著降低肥胖和肝脏脂质积累,同时改善胰岛素敏感性。动物实验验证在给予高脂饮食小鼠LNS1后,可抑制SREBP-1c、PPAR α 信号转导通路并减少脂肪生成。用LNS1培养上清(LNS1-cs)处理HepG2细胞和体外肝脏,同能够抑制SREBP-1c、PPAR α 信号转导通路。同时证实通过AMPK \rightarrow SREBP-1c/PPAR α 信号转导通路可改善胰岛素敏感性^[31]。

七、植物乳杆菌

植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)作为一种常用益生菌,成为多种微生态制剂的主要成分之一,细胞黏附性强,具有较强的胆盐耐受性和降胆固醇作用。有研究^[32]评价了植物乳杆菌NCU116对高脂饮食诱导的NAFLD大鼠肝功能、氧化应激和脂质代谢的影响,结果显示NAFLD大鼠肝功能恢复,氧化应激反应显著减轻,肝脏脂肪累积减少。证实植物乳杆菌能显著降低内毒素和促炎细胞因子,调节肠道菌群和肝脏脂质代谢。

八、加氏乳杆菌

研究应用加氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*, LG) SBT2055喂养高脂饮食小鼠24周后,可显著降低肝脏甘油三酯含量,抑制肝脏产脂基因表达,包括乙酰辅酶A羧化酶1、脂肪酸合成酶和固醇调节元件结合蛋白1,但LG2055对脂解基因无明显改变^[33]。

综上,益生菌对于多种疾病具有可观的治疗前景,多种乳酸杆菌在不同肝病中均有潜在的治疗价值。目前研究主要集中在乳酸杆菌在酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病动物模型的意义。已有报道显示多数乳酸杆菌作用机制为改善肠道通透性,修复肠道屏障,进而减轻内毒素血症及肝功能损伤。部分乳酸杆菌及其培养上清可调节肝脏脂肪变信号转导通路,进而减轻脂肪变。少数乳酸杆菌在肝纤

维化、肝硬化以及肝性脑病中发挥一定作用。总之,乳酸杆菌在肝病中的临床应用需进行更多相关机制研究,旨在为更好地治疗肝脏疾病提供依据。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*,2003,17(5):725-740.
- [3] Ou CC, Lin SL, Tsai JJ, et al. Heat-killed lactic acid bacteria enhance immunomodulatory potential by skewing the immune response toward Th1 polarization[J]. *J Food Sci*,2011,76(5):M260-267.
- [4] Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells[J]. *J Dairy Sci*,1987,70(1):1-12.
- [5] 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.
- [6] Chen RC, Xu LM, Du SJ, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant promotes intestinal barrier function, balances Treg and TH17 cells and ameliorates hepatic injury in a mouse model of chronic-binge alcohol feeding[J]. *Toxicol Lett*,2016,241:103-110.
- [7] Wang Y, Liu Y, Kirpich I, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces hepatic TNF α production and inflammation in chronic alcohol-induced liver injury[J]. *J Nutr Biochem*,2013,24(9):1609-1615.
- [8] Wang Y, Liu Y, Sidhu A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2012,303(1):G32-41.
- [9] Kim B, Park KY, Ji Y, et al. Protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG against dyslipidemia in high-fat diet-induced obese mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2016,473(2):530-536.
- [10] Hammes TO, Leke R, TDC E, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces hepatic fibrosis in a model of chronic liver disease in rats[J]. *Nutr Hosp*,2017,34(3):702-709.
- [11] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus* GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2014,39(10):1113-1125.
- [12] Messaoudi S, Manai M, Kergourlay G, et al. *Lactobacillus salivarius*: bacteriocin and probiotic activity[J]. *Food Microbiol*,2013,36(2):296-304.
- [13] Guo J, Brosnan B, Furey A, et al. Antifungal activity of *Lactobacillus* against *microsporium canis*, *microsporium gypseum* and *epidermophyton floccosum*[J]. *Bioeng Bugs*,2012,3(2):104-113.
- [14] Steinberg RS, Silva LC, Souza TC, et al. Safety and protective effectiveness of two strains of *Lactobacillus* with probiotic features in an experimental model of salmonellosis[J]. *Int J Environ Res Public Health*,2014,11(9):8755-8776.
- [15] Drago L, De Vecchi E, Gabrieli A, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 and *Bifidobacterium breve* BR03, alone and in combination, on peripheral blood mononuclear cells of allergic asthmatics[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*,2015,7(4):409-413.
- [16] Lv LX, Hu XJ, Qian GR, et al. Administration of *Lactobacillus salivarius* LI01 or *Pediococcus pentosaceus* LI05 improves acute liver injury induced by D-galactosamine in rats[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*,2014,98(12):5619-5632.
- [17] Lv LX, Yan R, Shi HY, et al. Integrated transcriptomic and proteomic analysis of the bile stress response in probiotic *Lactobacillus salivarius* LI01[J]. *J Proteomics*,2017,150:216-229.
- [18] Shi D, Lv L, Fang D, et al. Administration of *Lactobacillus salivarius* LI01 or *Pediococcus pentosaceus* LI05 prevents CC14-induced liver cirrhosis by protecting the intestinal barrier in rats[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):6927-6940.
- [19] Chuang CH, Tsai CC, Lin ES, et al. Heat-killed *Lactobacillus salivarius* and *Lactobacillus johnsonii* reduce liver injury induced by alcohol in vitro and in vivo[J]. *Molecules*,2016,21(11):1456-1467.
- [20] Nan B, Liu YL, You Y, et al. Protective effects of enhanced minor ginsenosides in *Lactobacillus fermentum* KP-3-fermented ginseng in mice fed a high fat diet[J]. *Food Funct*,2018,9(11):6020-6028.
- [21] Yadav R, Khan SH, Mada SB, et al. Consumption of probiotic *Lactobacillus fermentum* MTCC: 5898-fermented milk attenuates dyslipidemia, oxidative stress, and inflammation in male rats fed on cholesterol-enriched diet[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*,2018,
- [22] Rivero-Gutiérrez B, Gámez-Belmonte R, Suárez MD, et al. A synbiotic composed of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 and FOS prevents the development of fatty acid liver and glycemic alterations in rats fed a high fructose diet associated with changes in the microbiota[J]. *Mol Nutr Food Res*,2017,61(8):201600622.
- [23] Jin P, Chen Y, Lv L, et al. *Lactobacillus fermentum* ZYL0401 attenuates lipopolysaccharide-induced hepatic TNF- α expression and liver injury via an IL-10- and PGE2-EP4-dependent mechanism[J]. *PLoS One*,2015,10(5):e0126520.
- [24] Kim BK, Lee IO, Tan PL, et al. Protective effect of *Lactobacillus fermentum* LA12 in an alcohol-induced rat model of alcoholic steatohepatitis[J]. *Korean J Food Sci Anim Resour*,2017,37(6):931-939.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.

- [28] Zhao D, Wu T, Yi D, et al. Dietary supplementation with *Lactobacillus casei* alleviates Lipopolysaccharide-induced liver injury in a porcine model[J]. Int J Mol Sci,2017,18(12):2535-2547.
 - [29] Zhang H, Wang Y, Sun J, et al. Safety evaluation of *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* LC-01, a probiotic bacterium[J]. J Microbiol,2013,51(5):633-638.
 - [30] Ye H, Li Q, Zhang Z, et al. Effect of a novel potential probiotic *Lactobacillus paracasei* Jlus66 isolated from fermented milk on nonalcoholic fatty liver in rats[J]. Food Funct,2017,8(12):4539-4546.
 - [31] 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.
 - [32] Li C, Nie SP, Zhu KX, et al. *Lactobacillus plantarum* NCU116 improves liver function, oxidative stress and lipid metabolism in rats with high fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. Food Funct,2014,5(12):3216-3223.
 - [33] Miyoshi M, Ogawa A, Higurashi S, et al. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 accompanied by inhibition of pro-inflammatory gene expression in the visceral adipose tissue in diet-induced obese mice[J]. Eur J Nutr,2014,53(2):599-606.
- (收稿日期: 2019-01-11)
(本文编辑: 孙荣华)

全敏, 邢卉春. 乳酸杆菌与肝病研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2019,13(6):467-471.