

• 药理与临床 •

基于肠道菌群代谢探讨黄精多糖对酒精性肝病小鼠的保护作用

王晓婷¹, 曹翠², 刘军锋¹, 刘洋¹, 杨慧¹, 李卓柯¹, 支文冰¹, 张红^{1*}, 孙婷婷^{1*}

1. 陕西省中医药研究院, 陕西 西安 710003

2. 西安工程大学, 陕西 西安 710048

摘要: 目的 基于肠道菌群代谢探讨黄精生品多糖 (polysaccharides from crude *Polygonatum sibiricum*, PSPC) 及黄精酒制品多糖 (polysaccharides from wine processed *Polygonatum sibiricum*, PSPW) 对酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 小鼠的影响及作用机制。方法 70 只小鼠随机分为对照组、模型组、联苯双酯 (100 mg/kg) 组及 PSPC 高、低剂量 (600、150 mg/kg) 组和 PSPW 高、低剂量 (600、150 mg/kg) 组, 每组 10 只。给予药物干预 8 周, 每日给药 4 h 后, 除对照组外, 其余各组 ig 40% 红星二锅头白酒 (15 mL/kg) 建立 ALD 小鼠模型。分析各组小鼠体质量和肝脏指数变化; 采用苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin staining, HE) 染色观察肝脏组织病理学变化; 检测血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 活性及三酰甘油 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 含量、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平; 检测肝脏中过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性及丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平; 采用气相色谱法检测各组小鼠肠道内容物中短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 含量; 采用 16S rRNA 扩增子测序技术探讨黄精多糖对 ALD 小鼠肠道菌群的调节作用, 分析肠道微生物群与各生化指标、SCFAs 之间的相关性, 预测相关功能性菌群。结果 与模型组比较, PSPC 和 PSPW 均可提高 ALD 小鼠体质量, 显著降低肝脏指数 ($P < 0.05$), 显著降低 ALD 小鼠血清中 ALT、AST 活性及 TG、TC、LDL-C 水平和肝组织中 MDA 水平 ($P < 0.05, 0.01$), 并显著提高肝组织中 CAT 活性 ($P < 0.05, 0.01$)。肠道菌群及代谢产物结果表明, PSPC 及 PSPW 可显著提高 ALD 小鼠肠道内容物中乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸及戊酸 6 种 SCFAs 水平 ($P < 0.05, 0.01$), 改善小鼠肠道菌群失调, 其中对乳酸菌属、肠杆菌属、螺杆菌属、毛梭菌属、unclassified_f_Lachnospiraceae 及 *Tuzzerella* 的异常有回调作用, 以 PSPW 高剂量组调节作用最为明显。相关性分析结果表明 ALT、AST、TG、TC、CAT 及体质量与 ALD 小鼠菌群整体水平呈正相关, 而 LDL-C、MDA 及 6 种 SCFAs 与 ALD 小鼠菌群整体水平呈负相关。结论 PSPC 和 PSPW 均可有效保护酒精导致的肝损伤, 并通过调节肠道菌群组成及代谢产物改善肝损伤, 其中 PSPW 保护作用更强。

关键词: 黄精; 多糖; 酒制; 酒精性肝病; 肠道菌群; 短链脂肪酸

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)16-5814-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.011

Protective effect of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides on mice with alcoholic liver disease based on gut microbiota metabolism

WANG Xiaoting¹, CAO Cui², LIU Junfeng¹, LIU Yang¹, YANG Hui¹, LI Zhuoke¹, ZHI Wenbing¹, ZHANG Hong¹, SUN Tingting¹

1. Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

2. Xi'an Polytechnic University, Xi'an 710048, China

Abstract: Objective To explore the effects and mechanisms of polysaccharides from crude *Polygonatum sibiricum* (PSPC) and

收稿日期: 2025-03-25

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82304727); 国家中医药管理局科技专项 (GZY-KJS-2023-036); 国家中医药管理局全国老药工传承工作室 ([2024]255 号); 陕西省重点研发计划项目 (2024SF-YBXM-460); 陕西省中医药管理局项目 (SZY-KJCYC-2023-027, TZKN-CXRC-12); “秦药”研发重点实验室 (2021-QYPT-001); 陕西省卫生健康委秦药质量控制与创新产品研发创新团队

作者简介: 王晓婷, 硕士, 从事中药饮片质量标准研究。E-mail: wxiaoting1277@163.com

*通信作者: 张红, 研究员, 博士, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: zhanghong919919@163.com

孙婷婷, 副研究员, 博士, 从事中药炮制机制及饮片质量标准研究。E-mail: sttlt@126.com

polysaccharides from wine processed *Polygonatum sibiricum* (PSPW) on alcoholic liver disease (ALD) in mice based on gut microbiota metabolism. **Methods** A total of 70 mice were randomly divided into control group, model group, biphenyl diester (100 mg/kg) group, PSPC high- and low-dose (600, 150 mg/kg) groups, PSPW high- and low-dose (600, 150 mg/kg) groups, with 10 mice in each group. After eight weeks of drug intervention and 4 h of daily administration, except the control group, other groups were given 40% Hongxing Erguotou Baijiu (15 mL/kg) to establish ALD mouse model. Changes in body weight and liver index of mice in each group were analyzed; Hematoxylin- eosin staining (HE) was used to observe pathological changes in liver tissue; The activities of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) as well as levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in serum were detected; The activity of catalase (CAT) and level of malondialdehyde (MDA) in liver were detected; Gas chromatography was used to detect the contents of short chain fatty acids (SCFAs) in intestinal contents of mice in each group; The regulatory effect of *P. sibiricum* polysaccharides on gut microbiota of ALD mice was explored using 16S rRNA amplicon sequencing technology, the correlation between gut microbiota and various biochemical indicators, SCFAs were analyzed to predict the relevant functional microbiota. **Results** Compared with model group, both PSPC and PSPW could improve the body weight of ALD mice, significantly reduce liver index ($P < 0.05$), significantly reduce activities of ALT, AST and levels of TG, TC, LDL-C in serum and MDA level in liver tissue of ALD mice ($P < 0.05, 0.01$), and significantly increase CAT activity in liver tissue ($P < 0.05, 0.01$). The results of gut microbiota and metabolites showed that PSPC and PSPW significantly increased the levels of six SCFAs (acetic acid, propionic acid, isobutyric acid, butyric acid, isovaleric acid and valeric acid) in intestinal contents of ALD mice ($P < 0.05, 0.01$), and improved the imbalance of gut microbiota in mice. Among them, PSPC and PSPW had a regulatory effect on the abnormalities of *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Helicobacter*, unclassified_f_Lachnospiraceae and *Tuzzerella*, with the high-dose PSPW group showing the most significant regulatory effect. The correlation analysis results showed that ALT, AST, TG, TC, CAT and body weight were positively correlated with the overall level of microbiota in ALD mice, while LDL-C, MDA and six SCFAs were negatively correlated with the overall level of microbiota in ALD mice. **Conclusion** Both PSPC and PSPW could effectively protect against alcohol induced liver injury, and improve liver injury by regulating gut microbiota composition and metabolic products, with PSPW having a stronger protective effect

Key words: *Polygonatum sibiricum* Red.; polysaccharides; wine processing; alcoholic liver disease; gut microbiota; short chain fatty acids

酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 指长期大量摄入酒精所导致的肝脏疾病, 初期通常表现为脂肪肝, 进而发展为酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化^[1]。每年由 ALD 造成的死亡人数占全球总死亡人数的 0.9%, 占肝硬化死亡人数的 47.9%^[2]。现代医学主要通过控制饮食和戒酒来缓解 ALD 的症状, 临床上以保肝药物治疗、肝移植等方式为主^[3]。然而, 大多数口服保肝药物引发潜在的生理异常, 长期服用这些药物会造成很多不良反应, 限制了其临床广泛应用。因此, 寻找疗效确切、不良反应小且经济的预防和治理 ALD 的天然药物成为国内外研究的热点。大量研究表明中药多糖具备防治 ALD 的潜力, 可通过抑制氧化应激、调节脂质代谢、影响酒精代谢酶的活性、调节肠道菌群及抑制细胞凋亡等对 ALD 起到一定的治疗作用^[4-7]。肠道菌群作为人体肠道屏障重要的组成部分, 在调节肝脏疾病中发挥着至关重要的作用^[8-9]。近年来, 基于“肝与大肠相通”和“肠-肝轴”理论已开展了大量研究, 相关研究证明以肠道菌群为靶点, 可以预防和改善相关肝病, 医案举例证明通过调理大肠可辅助治疗

药物性肝损伤^[10-12]。研究发现, 中药多糖类成分可通过调节肠道菌群的丰度和组成结构, 影响肠道菌群的代谢, 改变肠道菌群的结构及调节肠道菌群代谢产物的水平^[13-15]。

黄精 *Polygonati Rhizoma* 为百合科植物滇黄精 *Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl.、黄精 *P. sibiricum* Red. 或多花黄精 *P. cyrtoneura* Hua 的干燥根茎, 性平、味甘, 具有补气养阴、健脾、润肺、益肾的功效^[16-17]。黄精临床应用以酒黄精为主。在药食同源系列保肝护肝保健品中, 黄精被作为常用中药进行配伍发挥调节 ALD 的作用^[18]。有研究发现黄精水提物通过调节核转录因子 E2 相关因子 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) /抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 通路有效减少乙醇诱导的肝损伤^[19]。黄精多糖为黄精的主要活性成分, 不能直接被人体消化道酶水解, 但可以作为肠道菌群的底物, 经降解代谢生成最终代谢产物短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs), 进而起到改善病情的作用^[20-21]。黄精酒制前后多糖成分对 ALD 的干预作用, 以及其是否通过调节肠

道菌群及代谢物发挥调节作用尚不明确。因此,本研究从肠道菌群代谢的角度阐明黄精酒制前后多糖类成分对 ALD 小鼠的保护作用及机制,丰富黄精酒制炮制的科学内涵,拓宽酒制黄精的临床应用范围,为其他以多糖类为主要有效成分的中药炮制研究提供新思路。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性昆明小鼠 70 只,体质量 18~22 g,购自西安交通大学医学院动物实验中心,动物生产许可证号 SCXK(陕)2018-001。动物饲养于温度(25±2)℃、相对湿度(50±5)%、12 h 光照/12 h 黑暗的环境中,自由进食饮水。动物实验经陕西省中医药研究院伦理委员会批准(批准号 SYDWLL-SQ-01)。

1.2 药材

黄精购自陕西省汉中市略阳县黄精 GAP 生产基地,经陕西省中医药研究院张红研究员鉴定为百合科植物黄精 *P. sibiricum* Red. 的干燥根茎。

1.3 药品与试剂

天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)检测试剂盒(批号分别为 20240129、20240127、20240418、20240427、20240420、20240419、20250122)购自南京建成生物工程研究所;对照品乙酸(质量分数≥99.8%)、丙酸(质量分数≥99.5%)、异丁酸(质量分数≥99.5%)、丁酸(质量分数≥99.5%)、异戊酸(质量分数≥99.5%)、戊酸(质量分数≥99.5%)、2-乙基丁酸(质量分数≥99.5%)购自美国 Sigma 公司,批号分别为 J211427、I2127363、F2117021、F2117019、I2130293、I2109434、F2117019;53° 红星二锅头(批号 20240115)购自北京红星股份有限公司;其他常规试剂为国产分析纯试剂。

1.4 仪器

Nanodrop 2000 型超微量紫外/可见分光光度计(美国 Thermo 公司);GC-2030-Plus 型气相色谱仪(日本岛津公司);RVC 2-18 CD 型冷冻干燥机(德国 CHRIST 公司);T10 basic 型高速组织匀浆机(德

国 IKA 公司);SYNERGY 型荧光酶标仪(美国 BioTek 公司);C-P8 型倒置显微镜(意大利 OPTIKA 公司);BSA124S-CW 型万分之一电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];DS-1 型低温离心机(长沙英泰仪器有限公司)。

2 方法

2.1 黄精生品及酒制品多糖样品的制备

根据课题组前期方法,取黄精饮片适量,置适宜容器中,按照体积比 5:1 加入黄酒拌匀,闷润 12 h,置高压蒸锅中 120℃ 蒸 4 h,蒸至内外滋润黑色,取出,晾干,得黄精酒制饮片^[22]。分别称取黄精生品及酒制品饮片粉末适量,经热水提取、80% 乙醇醇沉、Savage 法除蛋白、透析及冷冻干燥得黄精生品和酒制品粗多糖,分别采用阴离子交换柱色谱及葡聚糖凝胶柱色谱等方法进行分离纯化,得到黄精生品多糖(polysaccharides from crude *P. sibiricum*, PSPC)及黄精酒制品多糖(polysaccharides from wine processed *P. sibiricum*, PSPW),提取率分别为 6.17%和 4.95%。课题组前期研究发现,PSPC 和 PSPW 糖的质量分数分别为(83.280±0.003)%、(41.850±0.025)%,蛋白的质量分数分别为(3.410±0.006)%、(29.580±0.008)%,糖醛酸的质量分数分别为(9.410±0.008)%、(20.120±0.011)%,多酚的质量分数分别为(0.270±0.004)%、(3.030±0.002)%^[23]。

2.2 动物分组、造模与给药

70 只雄性昆明小鼠适应性饲养 7 d 后,随机分为对照组、模型组、联苯双酯(100 mg/kg)组及 PSPC 高、低剂量(600、150 mg/kg)组和 PSPW 高、低剂量(600、150 mg/kg)组,每组 10 只。各给药组每日 9:00 时 ig 相应药物,对照组和模型组 ig 等体积的生理盐水,1 次/d,连续给药 8 周。每日给药 4 h 后,模型组和给药组 ig 40% 红星二锅头白酒(以 53° 红星二锅头稀释,15 mL/kg),对照组 ig 等体积的生理盐水。各组小鼠末次给药后禁食不禁水。

2.3 血液样本采集与指标测定

造模期间每 2 天称量体质量,观察小鼠体质量变化情况。末次给药 24 h 后,摘眼球收集小鼠血液,静置 4 h 后,分离取血清,于-80℃ 保存。按照试剂盒说明书检测血清中 ALT、AST 活性及 TG、TC、LDL-C 水平。

2.4 肝脏样品采集及指标测定

取小鼠肝脏组织,以生理盐水清洗干净,滤纸

擦去表面水分并称取质量, 计算肝脏指数。取肝脏左叶置于 4%多聚甲醛中固定, 进行苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin staining, HE) 染色, 观察肝脏组织病理学变化情况。称取小鼠剩余肝脏适量, 用高速组织捣碎机破碎匀浆, 制备 10%组织匀浆, 按照试剂盒说明书测定肝脏匀浆液中 CAT 活性及 MDA 水平。

肝脏指数 = 肝脏质量 / 体质量

2.5 肠道内容物样本制备

末次给药 24 h 后, 处死小鼠, 取盲肠内容物于 1.5 mL 离心管中, 液氮速冻后, 于 -80 °C 冰箱冷冻保存, 备用。

2.6 肠道菌群 16S rRNA 基因测序

使用基因组 DNA 试剂盒提取小鼠粪便中的 DNA。以 338F: 5'-ACTCTACGGGAGGCAGCAG-3', 806R: 5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3' 为引物, 扩增 16S rRNA 基因的 V3~V4 区域, 用 1% 琼脂糖凝胶电泳检测基因组 DNA 的完整性, Nanodrop 2000 型超微量紫外/可见分光光度计检测基因 DNA 质量。将 DNA 作为 PCR 扩增的模板, 检测 PCR 产物的质量和浓度以及完整性, 回收 PCR 产物, 用酶标仪对 PCR 产物定量。用 Illumina Miseq PE 300 平台进行高通量测序, 对下机数据进行序列筛选, 对筛选得到的高质量序列进行序列拼接, 以 97% 相似度为阈值对拼接好的序列进行聚类, 建立操作分类单元 (operational taxonomic unit, OTU), 并挑选出每个 OTU 的代表序列, 进一步对 OTU 进行物种分类注释、 α 多样性、 β 多样性等分析。

采用 species-sample 数据 (97% 相似度的样本 OTU 表) 进行决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA), 通过 bioenv 函数判断临床因子与样本群落分布差异的最大 Pearson 相关系数, 通过最大 Pearson 相关系数得到临床因子子集。将样本物种分布表与临床因子子集分别进行典型相关分析 (canonical correlation analysis, CCA) 或冗余分析 (redundancy analysis, RDA), 通过类似于 ANOVA 的 permutest 分析来判断 CCA 或 RDA 的显著性。通过计算临床因子与所选物种之间的相关性系数 (Spearman 相关系数、Pearson 相关系数等), 将获得的数值矩阵以热图直观展示。

2.7 粪便样本中 SCFAs 水平的测定

2.7.1 样本处理 称取 100 mg 盲肠内容物于 2 mL 离心管中, 加入 10 μ L 50% 稀硫酸、500 μ L 乙醚和

10 μ L 内标溶液 (0.625 mg/ μ L 的 2-乙基丁酸, 以乙醚配制), 涡旋振荡研磨 2 次, 每次 3 min。低温超声 30 min, -20 °C 静置 30 min 后, 4 °C、12 000 r/min 离心 15 min, 取上清液至 1.5 mL 离心管中, 加入 250 mg 无水硫酸钠, 涡旋, 4 °C、12 000 r/min 离心 15 min, 取上清液过 0.22 μ m 有机滤膜, 备用。

2.7.2 色谱条件 HP-INNOWAX 色谱柱 (30 m \times 0.25 mm, 0.25 μ m)。进样口温度 250 °C, 火焰离子化检测器 (flame ionization detector, FID) 温度 230 °C, 分流比 10 : 1, 进样量 3.0 μ L。升温程序: 100 °C 初始温度; 以 5 °C/min 程序升温至 180 °C, 保持 4 min, 共 21 min, 后延吹扫 9 min。

2.7.3 含量测定 采用内标法对各组小鼠粪便中 SCFAs 含量进行检测。以乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸和戊酸对照品峰面积与 2-乙基丁酸峰面积比值作为纵坐标, 以各 SCFAs 对照品质量浓度作为横坐标, 进行线性回归分析, 得到回归方程。结果表明乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸和戊酸在质量浓度内线性关系良好。

2.8 统计学分析

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析, 采用 Graphpad prism 8.0 软件进行绘图; 两组之间比较用 *t* 检验, 多组之间显著性分析采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)。

3 结果

3.1 PSPC 和 PSPW 对 ALD 小鼠的干预作用

3.1.1 PSPC 和 PSPW 对 ALD 小鼠体质量、肝脏指数的影响 如表 1 所示, 与对照组比较, 模型组和各给药组小鼠第 4~8 周体质量增长缓慢, 且模型组小鼠肝脏指数显著升高 ($P < 0.01$), 可能与长期饮酒导致慢性酒精中毒引起摄食量减少, 肝脏发生水肿、脂质浸润等原因相关。经 PSPC 或 PSPW 干预后, 小鼠体质量升高, 肝脏指数显著降低 ($P < 0.05$)。其中 PSPW 高剂量组可显著逆转 ALD 小鼠体质量增长缓慢及肝脏指数升高 ($P < 0.05$)。

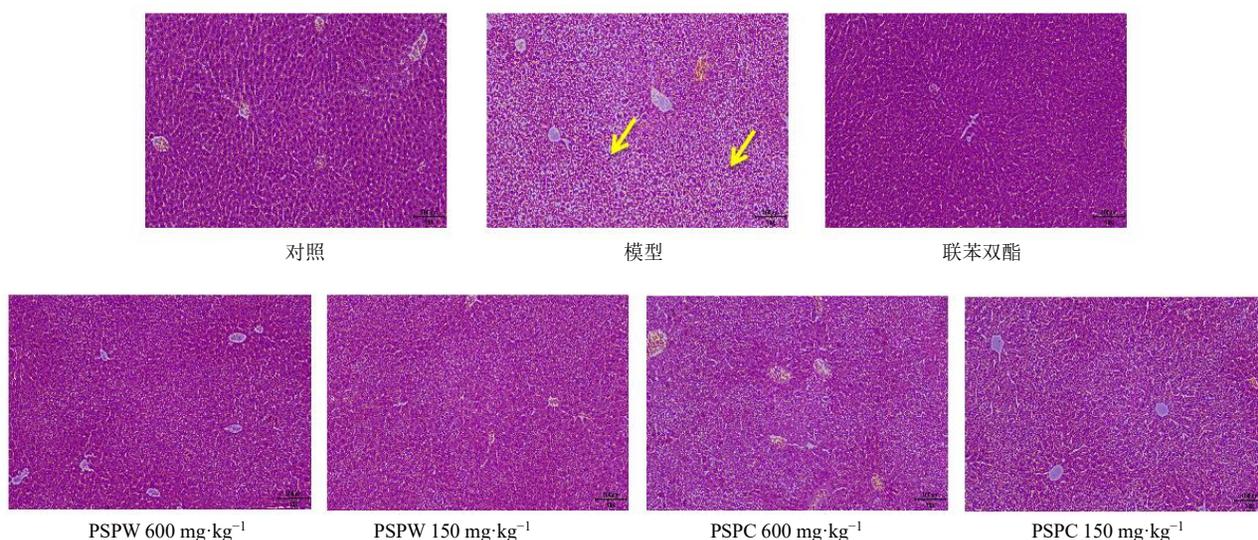
3.1.2 PSPC 和 PSPW 对 ALD 小鼠肝脏组织病理变化的影响 如图 1 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肝细胞排列散乱, 小叶结构模糊, 大部分肝细胞出现明显肿胀现象, 肝细胞间隙充斥着少量的炎症细胞。与模型组比较, 各给药组肝细胞脂肪空泡样、坏死明显减轻, 肝脏组织条索排列规整。表明 PSPC 和 PSPW 对 ALD 小鼠肝脏病理损伤有保护作用。

表1 PSPC和PSPW对ALD小鼠体质量和肝脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of PSPC and PSPW on body weight and liver index in ALD mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	体质量/g					肝脏指数/%
		第0周	第2周	第4周	第6周	第8周	
对照	—	18.69±0.73	32.50±1.07	38.67±1.66	42.89±2.75	45.67±2.37	3.01±0.12
模型	—	19.08±1.04	31.26±1.23	35.39±1.28	35.76±1.66 [#]	35.88±1.67 ^{##}	4.32±0.12 ^{##}
PSPW	600	18.76±1.03	33.48±1.96	37.38±2.89	40.50±2.98 [*]	42.30±3.77 ^{*△}	3.30±0.04 ^{*△}
	150	19.03±0.69	33.54±1.87	37.66±3.33	39.80±3.99	40.86±4.27 ^{*△}	3.31±0.25 [*]
PSPC	600	18.85±0.77	33.63±1.90	37.34±2.53	38.45±2.83	39.03±2.24	3.52±0.12 [*]
	150	18.96±0.52	33.40±1.96	36.44±2.84	37.47±2.83	38.07±4.11	3.58±0.19 [*]
联苯双酯	100	19.04±0.98	33.82±1.25	38.34±4.34	40.06±2.86 [*]	41.26±2.79 [*]	3.52±0.27 [*]

与对照组比较: [#]*P*<0.05 ^{##}*P*<0.01; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01; 与PSPC相同剂量组比较: [△]*P*<0.05 ^{△△}*P*<0.01, 下表同。
[#]*P*<0.05 ^{##}*P*<0.01 vs control group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 vs model group; [△]*P*<0.05 ^{△△}*P*<0.01 vs PSPC same dose group, same as below tables.



黄色箭头表示肝细胞大面积脂肪空泡样、肝细胞坏死。
 Yellow arrow indicates large areas of hepatic steatosis and hepatocyte necrosis.

图1 PSPC和PSPW对ALD小鼠肝脏组织病理变化的影响 (HE, ×100)

Fig. 1 Effects of PSPC and PSPW on pathological changes in liver tissue of ALD mice (HE, × 100)

3.1.3 PSPC和PSPW对ALD小鼠血清中ALT、AST活性及TG、TC、LDL-C水平的影响 如表2所示,与对照组比较,模型组小鼠血清中ALT、AST活性显著升高 (*P*<0.01),表明肝细胞受到了严重

损伤;TG、TC及LDL-C水平显著升高 (*P*<0.01),表明酒精造成小鼠脂质积累。给予PSPC或PSPW干预后,小鼠血清中ALT、AST活性及TG、TC、LDL-C水平均有不同程度的降低,且呈剂量相关

表2 PSPC和PSPW对ALD小鼠血清中ALT、AST活性及TC、TG、LDL-C水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of PSPC and PSPW on activities of ALT, AST and levels of TC, TG, LDL-C in serum of ALD mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	26.25±1.06	20.15±3.47	2.51±0.30	0.52±0.05	0.20±0.01
模型	—	33.74±1.75 ^{##}	41.46±1.39 ^{##}	3.49±0.36 ^{##}	0.83±0.02 ^{##}	0.43±0.03 ^{##}
PSPW	600	26.78±0.66 ^{**△}	23.26±2.43 ^{**△△}	2.51±0.16 ^{**△}	0.54±0.02 ^{**△}	0.25±0.03 ^{**△}
	150	28.94±2.91 ^{**△}	25.03±1.58 ^{**△△}	2.83±0.22 [*]	0.62±0.03 ^{**△}	0.28±0.06 ^{**}
PSPC	600	31.62±2.43 [*]	30.34±2.39 ^{**}	2.84±0.13 [*]	0.78±0.08	0.28±0.02 ^{**}
	150	33.08±2.48	31.83±3.76 ^{**}	2.99±0.20 [*]	0.81±0.06	0.29±0.07 [*]
联苯双酯	100	27.14±3.74 ^{**}	23.07±2.77 ^{**}	2.54±0.23 ^{**}	0.57±0.06 ^{**}	0.25±0.08 ^{**}

性，其中 PSPW 组均具有显著性差异 ($P < 0.05$ 、 0.01)，表明 PSPC 和 PSPW 对 ALD 小鼠肝细胞损伤及脂质积累均有改善作用。

3.1.4 PSPC 和 PSPW 对 ALD 小鼠肝脏中 CAT 活性和 MDA 水平的影响 如表 3 所示，与对照组比较，模型组小鼠肝脏中 CAT 活性显著降低 ($P < 0.01$)，MDA 水平显著升高 ($P < 0.05$)，表明酒精引发小鼠肝脏中发生脂质过氧化反应；与模型组比较，各给药组 CAT 活性显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)，MDA 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)，且呈剂量相关性。其中 PSPW 对小鼠肝脏中 CAT 活性及 MDA

水平的调控作用显著优于 PSPC ($P < 0.05$)。

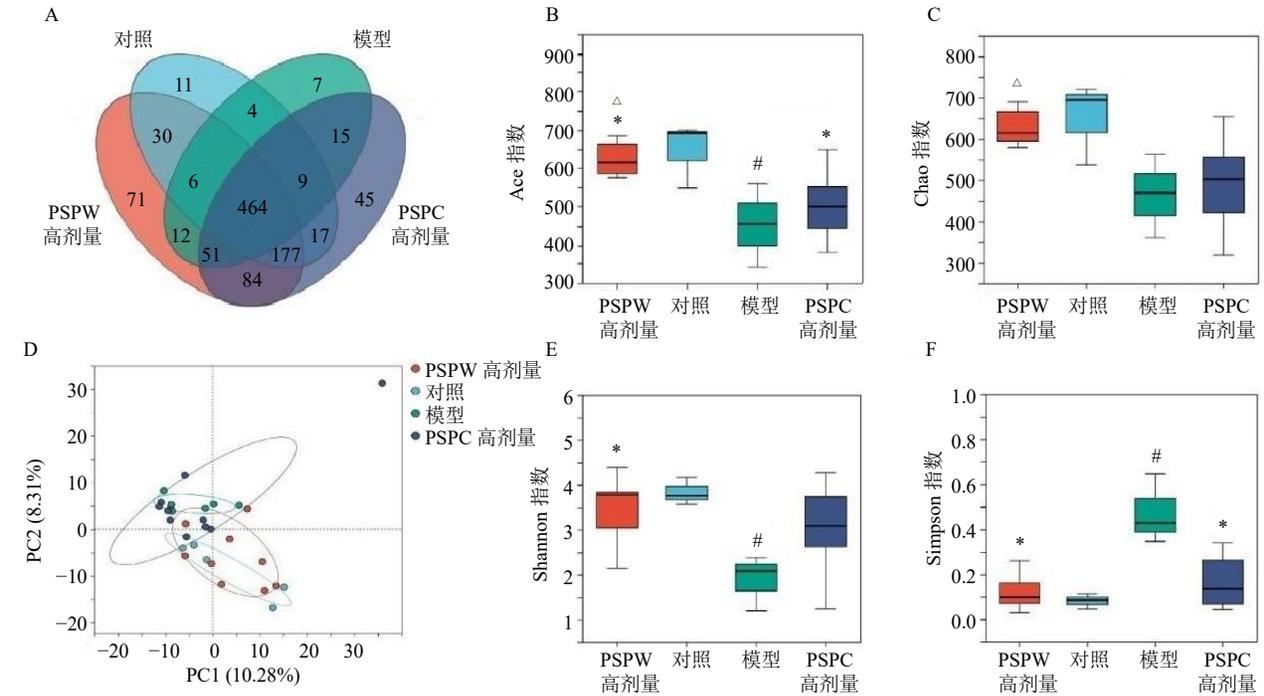
3.2 PSPC 和 PSPW 对 ALD 小鼠肠道菌群的调控作用

3.2.1 肠道菌群丰富度及多样性分析 由韦恩图 (图 2-A) 分析发现，对照组、模型组、PSPW 高剂量组、PSPC 高剂量组菌群物种数量分别为 718、568、895、862 个，共有物种 464 个，对照组特有物种 11 个，模型组特有物种 7 个，PSPW 高剂量组特有物种 71 个，PSPC 高剂量组特有物种 45 个。如图 2-B、C、E、F 所示，与对照组比较，模型组肠道菌群 Ace、Chao、Shannon 指数均降低，Simpson 指数升高，表明 ALD 小鼠体内物种丰富度和群落多样性均降低；与模型组比较，PSPW 高剂量组和 PSPC 高剂量组菌群丰富度和群落多样性有不同程度的恢复。如图 2-D 所示，主成分分析 (principal component analysis, PCA) 显示模型组小鼠肠道菌群组成结构较对照组发生显著区别，PSPW 高剂量组和 PSPC 高剂量组肠道菌群组成结构存在显著差异，呈现明显的分离模式，PSPW 高剂量组偏离模型组，接近对照组，表示给药后肠道菌群结构趋于正常。

表 3 PSPC 和 PSPW 对 ALD 小鼠肝脏中 CAT 活性和 MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of PSPC and PSPW on CAT activity and MDA level in liver tissue of ALD mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	CAT/(U·mg ⁻¹)	MDA/(nmol·mg ⁻¹)
对照	—	100.00 ± 5.82	100.00 ± 5.77
模型	—	76.49 ± 6.51 ^{##}	133.08 ± 6.33 [#]
PSPW	600	106.95 ± 4.25 ^{**△}	85.24 ± 3.31 ^{**△}
	150	96.41 ± 2.58 ^{**}	92.77 ± 6.37 ^{**△}
PSPC	600	93.82 ± 6.62 [*]	115.85 ± 11.90 [*]
	150	91.04 ± 6.49 [*]	120.16 ± 13.19 [*]
联苯双酯	100	109.72 ± 10.12 ^{**}	94.56 ± 6.71 ^{**}



A-韦恩图; B-Ace 指数; C-Chao 指数; D-PCA 图; E-Shannon 指数; F-Simpson 指数; 与对照组比较: $^{\#}P < 0.05$; 与模型组比较: $^{*}P < 0.05$; 与 PSPC 高剂量组比较: $^{\triangle}P < 0.05$ 。
 A-Venn diagram; B-Ace index; C-Chao index; D-PCA diagram; E-Shannon index; F-Simpson index; $^{\#}P < 0.05$ vs control group; $^{*}P < 0.05$ vs model group; $^{\triangle}P < 0.05$ vs PSPC high-dose group.

图 2 PSPC 和 PSPW 对 ALD 小鼠肠道菌群多样性及丰富度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Effects of PSPC and PSPW on diversity and abundance of gut microbiota in ALD mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3.2.2 肠道菌群物种组成比较 如图3所示,在门、纲、科、属水平进行物种组成分析发现,各组小鼠肠道菌群在门水平主要由厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidota)、弯曲杆菌门(Campilobacterota)、放线菌门(Actinobacteriota)及脱硫杆菌门(Desulfobacterota)组成,在纲水平主要由拟杆菌纲(Bacteroidia)、梭菌纲(Clostridia)、脱硫弧菌纲(Desulfovibrionia)、杆菌纲(Bacilli)

构成,在科水平主要由鼠杆菌科(Muribaculaceae)、毛螺菌科(Lachnospiraceae)、普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)、拟杆菌科(Bacteroidaceae)、颤螺旋菌科(Oscillospiraceae)及乳杆菌科(Lactobacillaceae)构成,在属水平上主要由norank_f_Muribaculaceae、Lachnospiraceae_NK4A136_group、Prevotellaceae_UCG-001、拟杆菌属Bacteroides、unclassified_f_Lachnospiraceae及乳酸杆菌属Lactobacillus构成。

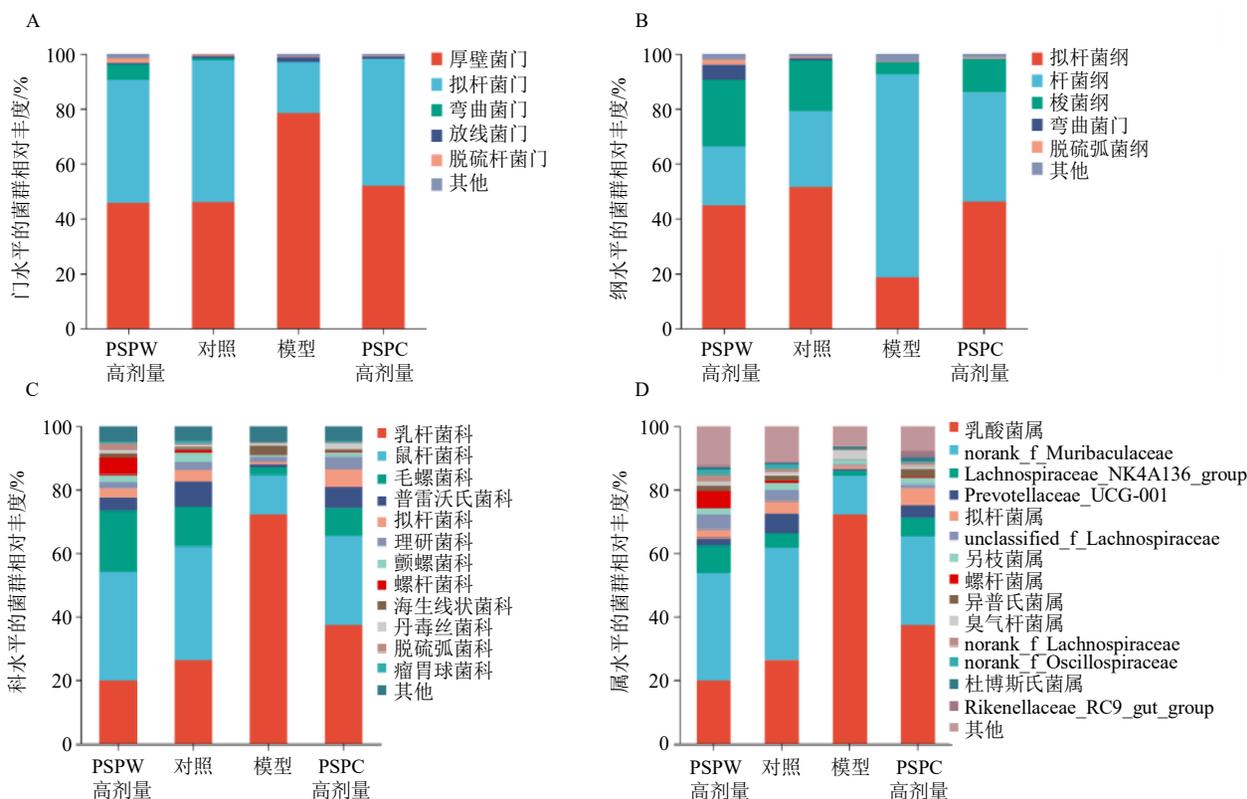


图3 各组肠道菌群门(A)、纲(B)、科(C)、属(D)水平的物种组成分析

Fig. 3 Species analysis of gut microbiota composition at levels of phylum (A), class (B), family (C) and genus (D) in each group

如表4所示,在门水平,与对照组比较,模型组拟杆菌门、变形菌门(Proteobacteria)相对丰度显著降低($P < 0.05$),厚壁菌门、放线菌门相对丰度均显著升高($P < 0.05$ 、 0.01);在纲水平,模型组拟杆菌纲、梭菌纲相对丰度显著降低($P < 0.01$),杆菌纲相对丰度显著升高($P < 0.01$);在科水平,模型组埃格特氏菌科(Eggerthellaceae)相对丰度显著升高($P < 0.05$),乳杆菌科、瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)、鼠杆菌科、颤螺旋菌科、丁酸球菌科(Butyricocccaceae)相对丰度显著降低($P < 0.01$);在属水平,模型组乳酸菌属、norank_f_Muribaculaceae、unclassified_f_Lachnospiraceae、norank_f_Oscillospiraceae、毛梭菌属

*Lachnoclostridium*及粪杆菌属*Faecalibaculum*相对丰度显著降低($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组比较,PSPW高剂量组和PSPC高剂量组对以上菌群的丰度均有回调作用,且PSPW高剂量组调节作用优于PSPC高剂量组。

3.2.3 PSPC和PSPW对ALD小鼠肠道菌群生成代谢产物SCFAs含量的影响以2-乙基丁酸为内标,对各组小鼠粪便中SCFAs含量进行检测。各组小鼠粪便中6种SCFAs分布以乙酸、丙酸和丁酸的含量较高。如表5所示,与对照组比较,模型组6种SCFAs含量均有不同程度的降低($P < 0.05$ 、 0.01);与模型组比较,PSPW高剂量组和PSPC高剂量组小鼠体内6种SCFAs含量均有不同程度的升高,其

表 4 各组肠道菌群门、纲、科、属水平物种差异 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Species difference of gut microbiota at levels of phylum, class, family and genus ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	门水平				纲水平		
		厚壁菌门	放线菌门	拟杆菌门	变形菌门	杆菌纲	拟杆菌纲	梭菌纲
对照	—	45.96±5.85	0.76±0.07	51.71±12.45	0.15±0.09	27.27±8.99	51.71±12.45	18.64±3.41
模型	—	78.55±9.53 ^{##}	1.66±0.59 [#]	18.79±8.71 ^{##}	0.01±0.00 ^{##}	74.03±9.98 ^{##}	18.79±8.71 ^{##}	4.49±0.44 ^{##}
PSPW	600	46.02±7.82 ^{**}	0.53±0.12 ^{**}	45.34±9.63 ^{**}	0.29±0.06 ^{**}	23.03±6.48 ^{**}	45.34±9.63 ^{**}	22.95±4.59 ^{**△△}
PSPC	600	52.28±6.89 ^{**}	0.57±0.06 ^{**}	45.98±17.11 ^{**}	0.23±0.06 ^{**}	40.53±7.92 ^{**}	45.98±17.11 ^{**}	11.73±6.02 ^{**}
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	科水平						
		乳杆菌科	埃格特氏菌科	瘤胃球菌科	鼠杆菌科	颤螺旋菌科	丁酸球菌科	
对照	—	45.28±9.25	0.18±0.08	1.00±0.01	36.26±6.94	2.77±0.23	0.11±0.08	
模型	—	26.34±8.74 ^{##}	0.95±0.18 [#]	0.18±0.02 ^{##}	12.62±10.31 ^{##}	0.53±0.03 ^{##}	0.00±0.00 ^{##}	
PSPW	600	32.80±7.80 ^{*△}	0.32±0.09 ^{**△}	0.70±0.04 ^{**△}	34.69±21.34 ^{**△}	2.38±1.46 ^{**}	0.07±0.01 ^{**}	
PSPC	600	29.08±7.86	0.60±0.05 ^{**}	0.42±0.03 ^{**}	27.82±16.21 ^{**}	1.15±0.06 ^{**}	0.01±0.00 ^{**}	
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	属水平						
		乳酸菌属	norank_f_Muribaculaceae	unclassified_f_Lachnospiraceae	norank_f_Oscillospiraceae	毛梭菌属	粪杆菌属	
对照	—	45.28±9.25	35.82±6.95	3.45±1.63	1.22±0.73	0.45±0.05	0.44±0.28	
模型	—	26.34±8.74 ^{##}	12.50±10.16 ^{##}	0.46±0.12 ^{##}	0.13±0.09 ^{##}	0.03±0.00 ^{##}	0.16±0.15 [#]	
PSPW	600	32.80±7.80 ^{*△}	34.15±21.14 ^{**△△}	4.62±0.70 ^{**△△}	1.52±1.16 ^{**△△}	0.74±0.05 ^{**△}	0.46±0.51 ^{**△}	
PSPC	600	29.08±7.86	27.67±16.15 ^{**}	1.16±0.09 ^{**}	0.65±0.43 ^{**}	0.20±0.01 ^{**}	0.27±0.54 ^{**}	

表 5 各组小鼠粪便样本中 SCFAs 水平 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Levels of SCFAs in fecal samples of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	乙酸/(mg·g ⁻¹)	丙酸/(mg·g ⁻¹)	异丁酸/(mg·g ⁻¹)	丁酸/(mg·g ⁻¹)	异戊酸/(mg·g ⁻¹)	戊酸/(mg·g ⁻¹)	SCFAs/(mg·g ⁻¹)
对照	—	87.75±9.26	34.31±4.11	5.25±0.49	39.04±9.13	7.26±0.65	6.15±2.75	179.76±10.73
模型	—	53.00±5.32 ^{##}	16.28±4.18 ^{##}	2.41±0.39 ^{##}	12.76±3.27 ^{##}	3.45±0.81 ^{##}	2.40±0.27 [#]	90.30±12.37 ^{##}
PSPW	600	92.95±12.41 [*]	31.42±2.36 ^{*△}	4.21±0.60 ^{*△}	33.21±8.43 ^{**△}	6.37±1.34 ^{*△}	5.67±0.67 ^{*△}	173.82±3.06 ^{**△}
PSPC	600	82.46±7.07 [*]	26.22±1.49	3.25±0.22	22.02±5.14 [*]	4.45±0.42	3.94±0.42	142.34±8.46 ^{**}

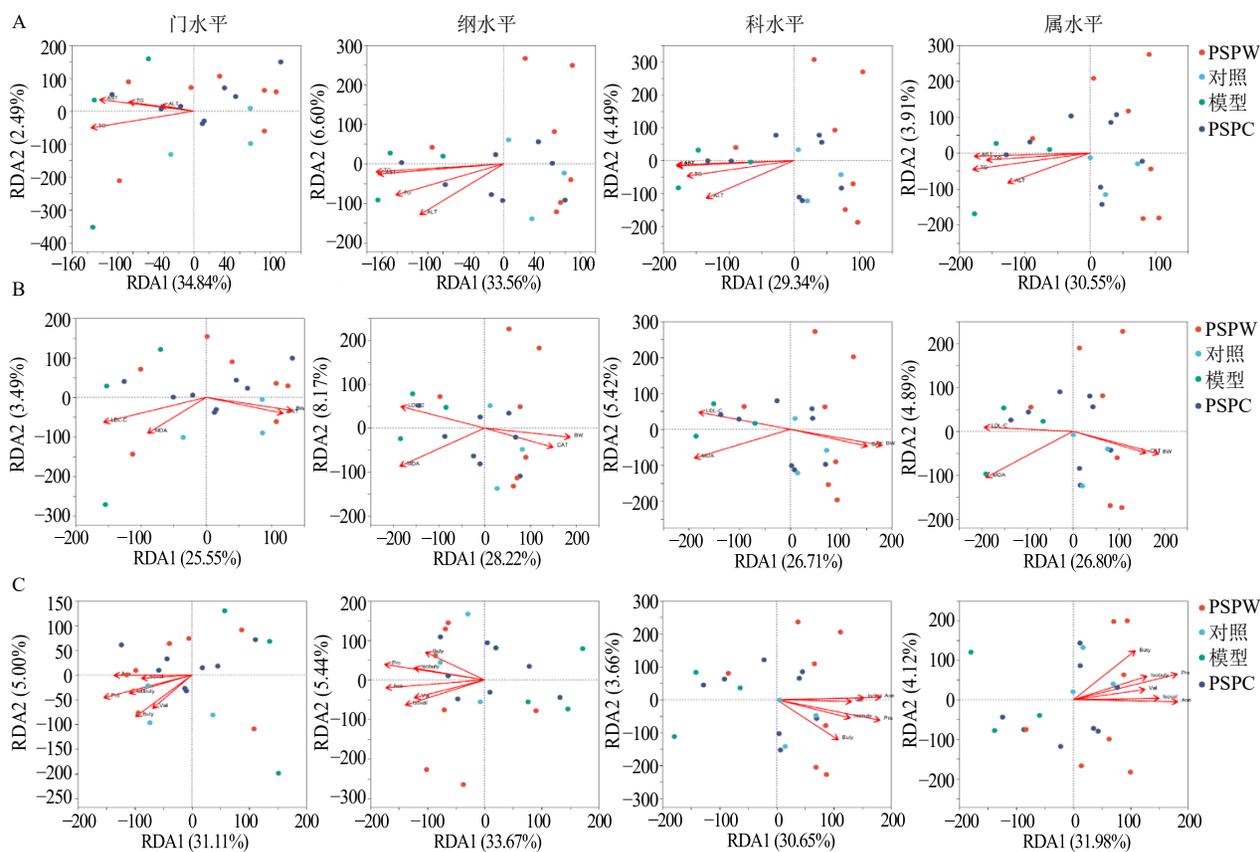
中 PSPW 高剂量组调节作用最为明显。表明酒精肝损伤病理状态下,小鼠肠道菌群分泌 SCFAs 的能力显著下降, PSPC 和 PSPW 可促进小鼠肠道菌群分泌 SCFAs 的作用。

3.3 与黄精多糖调控 ALD 作用相关的关键菌群及潜在功能预测

3.3.1 RDA/CCA 分析细菌丰度与临床因子的相关性 RDA/CCA 可以检测临床因子、样本、菌群两两之间或三者之间的关系。如图 4 所示,各临床因子对 ALD 小鼠粪便菌群的影响由大到小依次为 TC>AST>TG>ALT, LDL-C>MDA>体质量>CAT, 丙酸>乙酸>丁酸>异丁酸>戊酸>异戊酸。根据各临床因子之间的夹角分析表明 ALT、AST、TG、TC、CAT、体质量及 6 种 SCFAs 与 ALD 菌群整体水平呈正相关, LDL-C、MDA 与 ALD 菌群整体水平呈负相关。

3.3.2 相关性热图展示细菌丰度与临床因子之间的层次性聚类 图 5 在属水平上展示了菌群丰度与

生化指标之间的部分 Spearman 相关系数。如图 5-A 所示, ALT、AST、TG、TC 含量与 *Eubacterium_xylanophilum_group*、结 肠 杆 菌 属 *Colidextribacter*、norank_f_Desulfovibrionaceae、鼠杆菌属 *Muribaculum*、螺杆菌属 *Helicobacter*、毛梭菌属、unclassified_f_Lachnospiraceae 及 *Tuzzerella* 丰度呈负相关; 如图 5-B 所示, MDA、LDL-C 含量与鼠杆菌属、*Tuzzerella* 及拟普雷沃菌属 *Alloprevotella*、产醋菌属 *Acetatifactor*、norank_f_Desulfovibrionaceae、*Eubacterium_xylanophilum_group* 丰度呈负相关, 小鼠体质量、CAT 活力与鼠杆菌属、螺杆菌属丰度呈正相关; 如图 5-C 所示, 6 种 SCFAs 水平与鼠杆菌属丰度呈正相关, 乙酸、丙酸、异丁酸、异戊酸及戊酸含量与 unclassified_f_Lachnospiraceae、毛梭菌属、*Tuzzerella*、norank_f_Desulfovibrionaceae、螺杆菌属、*Eubacterium_xylanophilum_group* 等菌群丰度呈正相关。



A-ALT、AST、TG、TC 因子分析；B-LDL-C、MDA、CAT 及体质量因子分析；C-6 种 SCFAs 因子分析。
A-analysis of ALT, AST, TG and TC factors; B-analysis of LDL-C, MDA, CAT and body weight factors; C-analysis of six SCFAs factors.

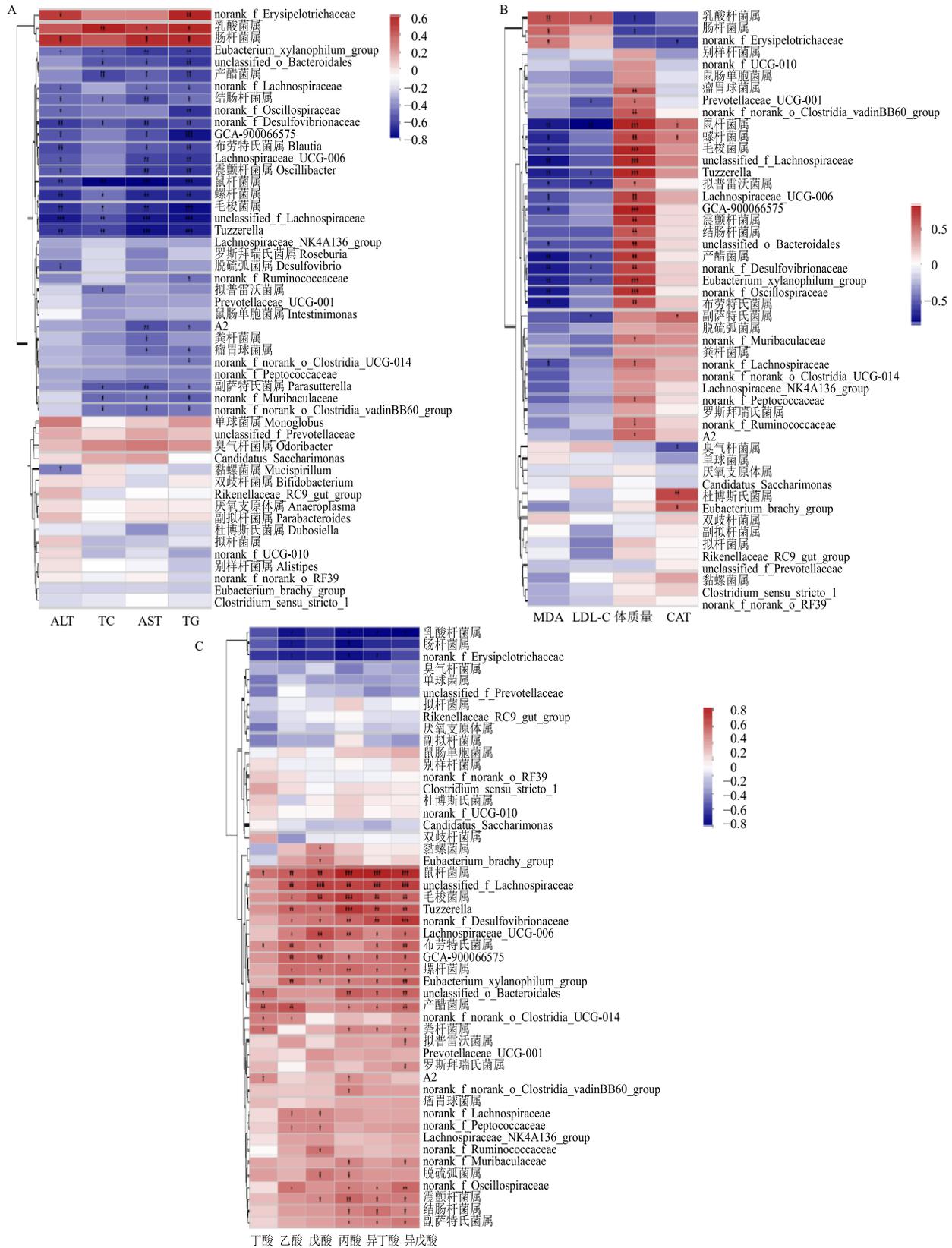
图 4 RDA/CCA 环境因子分析
Fig. 4 RDA/CCA environmental factor analysis

4 讨论

ALD 为长期饮酒导致的一类肝脏疾病，其发病机制复杂，目前针对 ALD 的治疗方法有一定的局限性，因此在天然产物中寻找防治 ALD 的有效药物显得非常重要。近年来研究发现，中药多糖在防治 ALD 方面发挥着不可替代的作用^[24-26]。本研究以黄精酒制前后多糖为研究对象，通过酒精诱导建立 ALD 小鼠模型，评价黄精酒制前后多糖成分 PSPC 和 PSPW 对 ALD 小鼠的调节作用。结果表明，ALD 小鼠给予 PSPW 或 PSPC 进行干预后，小鼠肝脏指数异常和肝脏病理学损伤均得到不同程度恢复，小鼠血清中 ALT、AST 活性及 TG、TC、LDL-C 水平和肝组织中 MDA 含量、CAT 活性趋于正常水平，且 PSPW 调节作用优于 PSPC。表明黄精多糖作为黄精中主要活性成分，具有防治 ALD 的潜力，且黄精酒制后多糖调节活性增强。

肠道菌群作为宿主体内最大的微生物群，是肠道微生态系统的重要组成部分。研究表明，肠道菌

群失调及其代谢物的改变与 ALD 的发生发展密切相关^[27-28]。大量饮酒引起肠道菌群丰度、菌种组成紊乱，破坏肠道微生物屏障，脂多糖、细菌及病毒等通过门静脉进入肝脏造成肝脏疾病^[29]。本研究采用 16S rRNA 基因测序研究黄精多糖对 ALD 小鼠肠道菌群丰富度及多样性、物种组成及代谢产物的影响。结果发现，模型组小鼠粪便肠道菌群 Ace、Chao、Shannon 指数均降低，Simpson 指数升高，表明 ALD 小鼠体内物种丰富度和群落多样性均降低；经 PSPC 和 PSPW 干预后，ALD 小鼠菌群物种丰富度和群落多样性有不同程度恢复，其中以 PSPW 高剂量组调节作用明显。PCA 结果显示，模型组小鼠肠道菌群组成结构偏离对照组，PSPW 高剂量组肠道菌群组成结构接近对照组。有研究报道，厚壁菌门与拟杆菌门的比值 (F/B) 是酒精性肝损伤肠道菌群的一个重要参数，F/B 值升高表明肠道微生态失调^[30]。物种差异结果显示，ALD 小鼠 F/B 值显著升高，表明模型组小鼠肠道菌群严重失调。其中，有



A-ALT、AST、TG、TC; B-LDL-C、MDA、CAT 及体质量; C-6 种 SCFAs; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。
 A-ALT, AST, TG and TC; B-LDL-C, MDA, CAT and body weight; C-six SCFAs; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

图 5 小鼠粪便菌群丰度与各临床因子相关性热图

Fig. 5 Heatmap plot of correlation between fecal microbiota abundance and clinical factors in mice

害菌埃格特氏菌科丰度显著升高,有益菌乳杆菌科丰度显著降低;以发酵多糖类化合物产生 SCFAs 为主的毛螺菌科和丁酸球菌科丰度降低最为明显^[31],推测此类菌群丰度的降低直接导致 6 种 SCFAs 含量降低,此结论与雷公菌多糖调节酒精性肝损伤小鼠肠道菌群研究结果一致^[32]。相关性分析发现,ALD 小鼠菌群整体水平与 ALT、AST、TG、TC、CAT、体质量呈正相关,与 LDL-C、MDA 呈负相关;肠杆菌属 *Enterorhabdus* 菌群丰度与 6 种 SCFAs 含量呈负相关;毛螺菌科、瘤胃球菌科、瘤胃球菌属 *Ruminococcus*、丁酸球菌科等菌群丰度与 6 种 SCFAs 含量呈正相关。

综上,黄精多糖可有效调节 ALD 小鼠肝损伤症状,不同程度地逆转小鼠失调肠道菌群物种丰富度和群落多样性,调节与 ALD 直接相关的乳酸菌属、肠杆菌属、螺杆菌属、毛梭菌属、unclassified_f_Lachnospiraceae 及 *Tuzzerella* 等丰度和组成,并调节 6 种 SCFAs 的生成,重塑小鼠肠道菌群,进而发挥对 ALD 的保护作用,且 PSPW 作用优于 PSPC。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 939-946.
- [2] Seitz H K, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 16.
- [3] Liu S Y, Tsai I T, Hsu Y C. Alcohol-related liver disease: Basic mechanisms and clinical perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5170.
- [4] Song J Z, Zhao X, Bo J Q, et al. A polysaccharide from *Alhagi* honey protects the intestinal barrier and regulates the Nrf2/HO-1-TLR4/MAPK signaling pathway to treat alcoholic liver disease in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117552.
- [5] Liu L Z, Zhao Z K, Liu H H, et al. *Haematococcus pluvialis* polysaccharides improve microbiota-driven gut epithelial and vascular barrier and prevent alcoholic steatohepatitis development [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 274: 133014.
- [6] 刘品品. 桃胶多糖对酒精性肝损伤的保护作用及机制研究 [D]. 武汉: 武汉轻工大学, 2023.
- [7] Yang Y T, Liu S, Li H L, et al. The protective effect of *Nostoc commune* Vauch. polysaccharide on alcohol-induced acute alcoholic liver disease and gut microbiota disturbance in mice [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(12): 2185-2194.
- [8] 明·李梃著,金嫣莉等校注. 医学入门 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 62.
- [9] Loguercio C, De Simone T, Federico A, et al. Gut-liver axis: A new point of attack to treat chronic liver damage? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(8): 2144-2146.
- [10] 杨小纤, 严海艺, 秦雪颖, 等. 基于“肝与大肠相通”理论从肠道菌群防治肝性脑病 [J]. 中医药学报, 2023, 51(6): 50-54.
- [11] 朱春胜, 施亚敏, 付智慧, 等. 基于肠道菌群和代谢组学研究化滞柔肝颗粒治疗非酒精性脂肪肝的作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1190-1200.
- [12] 苏新, 江锋, 薛婧, 等. 基于“肝与大肠相通”理论探讨调节肠道菌群在药物性肝损伤防治中的作用 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(6): 546-549.
- [13] 梁玉琴, 陈平平, 卢芳, 等. 中药活性成分调控肠道菌群代谢物改善动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 2197-2206.
- [14] Li X Y, Zhu R R, Liu Q, et al. Effects of traditional Chinese medicine polysaccharides on chronic diseases by modulating gut microbiota: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282(Pt 2): 136691.
- [15] Tian H Y, An L Z, Wang P W, et al. Review of *Astragalus membranaceus* polysaccharides: Extraction process, structural features, bioactivities and applications [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(1): 56-69.
- [16] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 319.
- [17] 郭东东, 杨启帆, 方柔柔, 等. 基于网络药理学联合加权基因共表达网络分析黄精治疗代谢性相关脂肪性肝病的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1606-1614.
- [18] 张力丹. 黄精刺梨复合饮料的制备工艺及肝保护研究 [D]. 成都: 成都大学, 2024.
- [19] Wang G J, Fu Y W, Li J J, et al. Aqueous extract of *Polygonatum sibiricum* ameliorates ethanol-induced mice liver injury via regulation of the Nrf2/ARE pathway [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(1): e13537.
- [20] Cui X W, Wang S Y, Cao H, et al. A review: The bioactivities and pharmacological applications of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides [J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1170.
- [21] 杨明琛, 袁梦欣, 陆维, 等. 黄精多糖体外消化特性及对 II 型糖尿病小鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 现代食品科技, 2021, 37(8): 14-21.
- [22] 孙婷婷, 刘洋, 魏明, 等. 黄精酒制前后水溶性多糖抗氧化活性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2): 78-

- 84.
- [23] Sun T, Zhang H, Li Y, *et al.* Physicochemical properties and immunological activities of polysaccharides from both crude and wine-processed *Polygonatum sibiricum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 143: 255-264.
- [24] 孟文文, 刘慧茹, 张文光, 等. 中药防治酒精性肝病作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(3): 868-881.
- [25] Qin L W, Piao H J, Song C Y, *et al.* *Acanthopanax* seeds polysaccharide improve alcoholic fatty liver disease through the gut-liver axis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 301: 140200.
- [26] He Z H, Deng S Y, Wu Z J, *et al.* *Angelica sinensis* polysaccharide could alleviate the gastrointestinal damage in alcoholic fatty liver disease mice: Regulation of alcohol metabolism and enhancement of short-chain fatty acids utilization [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 338(Pt3): 119117.
- [27] Zhang J B, Yang Z H, Liu X N, *et al.* New insights into the pathogenesis of alcoholic liver disease based on global research [J]. *Dig Dis Sci*, 2025, 70(3): 903-918.
- [28] Li W, Gao W K, Yan S Q, *et al.* Gut microbiota as emerging players in the development of alcohol-related liver disease [J]. *Biomedicines*, 2024, 13(1): 74.
- [29] Sehrawat T S, Liu M F, Shah V H. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(5): 494-506.
- [30] Lee J E, Ha J S, Park H Y, *et al.* Alteration of gut microbiota composition by short-term low-dose alcohol intake is restored by fermented rice liquor in mice [J]. *Food Res Int*, 2020, 128: 108800.
- [31] Litwinowicz K, Gamian A. Microbiome alterations in alcohol use disorder and alcoholic liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2461.
- [32] 刘溯. 雷公菌多糖对急性酒精性肝损伤的保护作用及其对肠道菌群的影响 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2022.

[责任编辑 李亚楠]