

整合代谢组学与肠道菌群分析探讨蒲公英甾醇治疗酒精性肝病的作用机制

翁登旭^{1,2}, 周逸骋², 赵 朵², 陈中英^{3*}, 姜程曦^{2*}

1. 东南大学附属中大医院 药学部, 江苏 南京 210000

2. 温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035

3. 盱眙县人民医院, 江苏 淮安 211700

摘要: **目的** 从肠道菌群与肝脏代谢物角度, 研究蒲公英甾醇对酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 的保护作用及作用机制。**方法** C57BL/6J 小鼠随机分为对照组、模型组、水飞蓟宾 (100 mg/kg) 组和蒲公英甾醇高、低剂量 (10、5 mg/kg) 组, 每组 8 只。连续给药 4 周, 每日给药 4 h 后, 小鼠 ig 53° 红星二锅头诱导 ALD 模型。检测血清中肝功能、肝脏组织氧化应激和炎症反应相关指标; 采用苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色观察肝脏组织病理变化; Western blotting 检测小肠组织闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 和闭合蛋白 (Occludin) 蛋白表达; 代谢组学和 16S rRNA 测序检测肝脏代谢物和肠道菌群的变化。**结果** 与模型组比较, 蒲公英甾醇显著降低 ALD 小鼠肝脏指数及血清中天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、三酰甘油 (triglyceride, TG) 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 升高肝脏组织中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性 ($P < 0.05$ 、 0.01), 降低肝脏组织中丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 改善肝脏病理变化, 上调小肠组织 ZO-1 和 Occludin 的表达 ($P < 0.05$ 、 0.01)。16S rRNA 测序分析表明, 蒲公英甾醇有效调节 ALD 小鼠肠道菌群多样性, 改善肠道微生态结构紊乱, 拟杆菌属 *Bacteroides*、双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 和副拟杆菌属 *Parabacteroides* 等有益菌群丰度升高, 埃希氏菌属 *Escherichia*、链球菌属 *Streptococcus* 等致病菌群丰度降低。代谢组学分析表明蒲公英甾醇逆转了酒精引起的肝脏代谢物紊乱, 尤其是鞘脂和亚油酸代谢途径, 并提高乙酸、丁酸和戊酸的水平。**结论** 蒲公英甾醇通过调节肠道菌群和代谢物的变化, 减轻肝脏炎症反应, 缓解 ALD。

关键词: 蒲公英甾醇; 酒精性肝病; 代谢物; 肠道菌群; 氧化应激; 炎症反应

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)14-5579-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.14.019

Mechanism of taraxasterol in treatment of alcoholic liver disease integrated metabolomics and gut microbiota analysis

WENG Dengxu^{1,2}, ZHOU Yicheng², ZHAO Duo², CHEN Zhongying³, JIANG Chengxi²

1. Department of Pharmacy, Zhongda Hospital Southeast University, Nanjing 210000, China

2. School of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

3. Xuyi County People's Hospital, Huai'an 211700, China

Abstract: Objective To study the protective effect and mechanism of taraxasterol on alcoholic liver disease (ALD) from the perspective of gut microbiota and liver metabolites. **Methods** C57BL/6J mice were randomly divided into control group, model group, silibinin (100 mg/kg) group, taraxasterol high- and low-dose (10, 5 mg/kg) groups, with eight mice in each group. After continuous administration for four weeks and daily administration for 4 h, the ALD model was induced in mice by ig 53° red star erguotou. Liver function, liver tissue oxidative stress and inflammation related indicators in serum were detected. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe pathological changes in liver tissue. Western blotting was used to detect the expressions of zonula

收稿日期: 2025-12-18

基金项目: 温州医科大学企业横向课题 (KJHX2206)

作者简介: 翁登旭, 女, 主管药师, 研究方向为药学。E-mail: 445173758@qq.com

*通信作者: 姜程曦, 博士生导师, 研究方向为中药学。E-mail: jiangchengxi@126.com

陈中英, 硕士生导师, 研究方向为临床药理学。E-mail: 2311209506@qq.com

occludin-1 (ZO-1) and Occludin proteins in small intestine tissue. Metabolomics and 16S rRNA sequencing were used to detect changes in liver metabolites and gut microbiota. **Results** Compared with model group, taraxasterol significantly reduced the liver index and levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), triglycerides (TG) in serum of ALD mice ($P < 0.05, 0.01$), increased the activity of superoxide dismutase (SOD) in liver tissue ($P < 0.05, 0.01$), reduced the levels of malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in liver tissue ($P < 0.05, 0.01$), improved liver pathological changes, and upregulated the expressions of ZO-1 and Occludin in small intestine tissue ($P < 0.05, 0.01$). 16S rRNA sequencing analysis showed that taraxasterol effectively regulated the diversity of gut microbiota in ALD mice, improved the disorder of gut microbiota structure, and increased the abundance of beneficial bacteria such as *Bacteroides*, *Bifidobacterium* and *Parabacteroides*, decreased the abundance of pathogenic bacteria such as *Escherichia Schilla* and *Streptococcus*. Metabolomics analysis showed that taraxasterol reversed alcohol induced liver metabolic disorders, particularly in the sphingolipid and linoleic acid metabolic pathways, and increased levels of acetic acid, butyric acid and valeric acid. **Conclusion** Taraxasterol alleviates liver inflammation and alleviates ALD by regulating changes in gut microbiota and metabolites.

Key words: taraxasterol; alcoholic liver disease; metabolite; gut microbiota; oxidative stress; inflammatory response

酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 源于急性或慢性过量饮酒, 初期表现为肝细胞脂肪变性, 可进一步发展为酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化^[1]。ALD 主要是由酒精及其代谢产物引发的直接或间接炎症反应, 由氧化应激、肠道内毒素、炎症介质和营养失衡等多因素相互作用所致^[2]。肝脏是酒精代谢的主要场所, 也是酒精毒性的主要靶器官。酒精可能损害肠道屏障功能, 从而导致氧化应激、炎症和肝损伤^[3]。酒精还会改变肠道菌群的组成和丰度, 导致肠道菌群失衡, 产生更多有害代谢物, 从而增加肝脏的负担和损伤^[4]。肠肝轴观点的提出为 ALD 的发病机制提供了新思路, 微生物群的控制对于维持肠肝轴稳态至关重要^[5]。通过肠-肝轴调节肝脏, 能够预防酒精相关的肝脏和肠道损伤。目前针对 ALD 的治疗方案有限, 且多数存在不良反应, 因此探索新型治疗手段成为研究者关注的重点。由于天然活性产物具有广泛的抗炎和抗氧化特性, 其在 ALD 治疗中的应用潜力备受关注。

蒲公英 *Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz. 是菊科蒲公英属的多年生草本植物, 用于治疗感冒、发热、胃炎、肝炎及尿路感染等^[6-7]。蒲公英含有多重活性成分, 蒲公英甾醇作为蒲公英中的五环三萜类化合物, 其分子结构与甾体激素相似, 展现出显著的抗氧化和抗炎能力^[8-9]。研究发现, 蒲公英提取物对乙酰氨基酚和酒精诱导的肝毒性具有保护作用^[10-11]。而蒲公英甾醇对 ALD 小鼠肠道菌群和肝脏代谢的作用机制尚未完全阐明。因此, 本研究建立 ALD 小鼠模型, 通过整合代谢组学和肠道菌群探究肠道菌群与肝脏代谢物间的关联, 阐明蒲公英甾醇对 ALD 小鼠的保护作用及其潜在机制, 为相

关药物的临床应用与开发提供科学依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 40 只, 6 周龄, 体重 18~22 g, 购自温州医科大学动物实验中心, 动物生产许可证号 SCXK (浙) 2020-001。动物饲养于温度 (25±2) °C、相对湿度 (50±5) %、12 h 光照/12 h 黑暗的环境中, 自由进食饮水。动物实验经温州医科大学伦理委员会批准 (批准号 wydw2026-0026)。

1.2 药品与试剂

蒲公英甾醇 (批号 MB5714-1, 质量分数为 98%) 购自美仑生物科技有限公司; 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 试剂盒 (批号分别为 20250808、20250812、20250813、20251211、20251202) 购自南京建成生物工程研究所; 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) ELISA 试剂盒 (批号分别为 RD20250312、RD20250405) 购自瑞达恒辉科技发展有限公司; 53° 红星二锅头 (批号 20240115) 购自北京红星股份有限公司; 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒 (批号 G1005)、闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 抗体 (批号 GB111402)、闭合蛋白 (Occludin) 抗体 (批号 GB111401) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司; UPLC 级甲醇和乙腈购自加拿大迪马科技有限公司; DNA 提取试剂盒 (批

号 18701ES) 购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司; 对照品乙酸(批号 A6283)、丙酸(批号 94425)、丁酸(批号 19215)、异丁酸(批号 96499)、戊酸(批号 W310107)、异戊酸(批号 75430)、己酸(批号 H6760)、4-甲基戊酸(批号 W346306) 购自美国 Sigma-Aldrich 公司, 质量分数均 $\geq 98.0\%$ 。

1.3 仪器

M200 pro 型酶标仪(瑞士帝肯公司); Eclipse Ci-L 型正置白光拍照显微镜(日本尼康公司); KZ-III-FP 型研磨仪、SCG-W3000 型化学发光仪(武汉塞维尔生物科技有限公司); Acquity UPLC H-Class PLUS/QDa 液相色谱-质谱联用仪(美国 Waters 公司); 气相色谱仪(GC-MS, 美国安捷伦公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模与给药

40 只雄性 C57BL/6J 小鼠适应性饲养 7 d 后, 随机分为对照组、模型组、水飞蓟宾(100 mg/kg) 组和蒲公英甾醇高、低剂量(10、5 mg/kg) 组, 每组 8 只。各给药组每日 ig 相应药物(10 mL/kg), 对照组和模型组 ig 等体积的生理盐水, 连续给药 4 周。每日给药 4 h 后, 除对照组外其余各组 ig 53° 红星二锅头(10 mL/kg), 对照组 ig 等体积的生理盐水。

2.2 血液样本采集与指标测定

各组小鼠末次给药后禁食, 眼眶静脉收集小鼠血液, 静置 4 h 后, 分离取血清, 于 -80°C 保存。按照试剂盒说明书检测血清中 ALT、AST 活性及 TG 水平。

2.3 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, 用于 HE 染色; 称取剩余肝脏适量, 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 IL-6、TNF- α 、MDA 水平及 SOD 活性。

肝脏指数 = 肝脏质量/体质量

2.4 HE 染色观察肝脏组织病理变化

取于 4% 多聚甲醛中固定的肝脏组织, 脱水后进行石蜡包埋, 切片, 依次脱蜡、水化、HE 染色、脱水、封片, 在光学显微镜下观察并采集图像。

2.5 代谢组学分析

2.5.1 样品制备 称取小鼠肝脏适量, 用高速组织捣碎机破碎匀浆, 制备 10% 组织匀浆, 4°C 、12 000

r/min 离心 10 min, 收集上清液, 经 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤膜滤过后, 进行 UPLC-MS 分析。

2.5.2 色谱条件 采用 HILIC 柱($100\ \text{mm} \times 2.1\ \text{mm}$, $1.7\ \mu\text{m}$), 流动相为 0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈(B), 梯度洗脱: $0 \sim 1.5\ \text{min}$, 1% B; $1.5 \sim 11.5\ \text{min}$, 1%~99% B; $11.5 \sim 15.0\ \text{min}$, 99% B; $15.0 \sim 15.1\ \text{min}$, 99%~1% B; $15.1 \sim 18.5\ \text{min}$, 1% B。体积流量 $0.30\ \text{mL/min}$; 柱温 25°C ; 进样体积 $2\ \mu\text{L}$ 。

2.5.3 质谱条件 采用电喷雾离子源, 在正、负离子扫描模式下检测, 扫描范围 $m/z\ 60 \sim 1\ 000$; 喷雾电压为 $\pm 5\ 500\ \text{V}$; 源温度 600°C ; 碰撞能量(35 ± 15) eV; 鞘气体积流量 35 arb; 辅助气体体积流量 15 arb; 离子源温度 350°C 。

2.5.4 数据处理 使用 Progenesis QI 软件对数据进行处理。利用 HMDB 和 METLIN 数据库进行化合物的鉴定。将筛选的差异代谢物导入 MetaboAnalyst 5.0 数据库进行高通量代谢通路分析。

2.6 肠道菌群 16S rRNA 基因测序

取小鼠盲肠内容物, 按照 DNA 提取试剂盒说明书提取总 DNA, 并于 -20°C 保存待进一步分析。使用正向引物 338F(5'-ACTCCTACGGGAGGCAG-CA-3') 和反向引物 806R(5'-GGACTACHVGGGT-WTCTAAT-3') 对 16S rRNA 基因 V3~V4 区进行 PCR 扩增。对 PCR 扩增产物进行纯化, 构建文库并质检, 委托上海派森诺生物科技有限公司使用 Illumina NovaSeq 平台配合 NovaSeq 6000 SP Reagent Kit(500 cycles) 进行双端 $2 \times 250\ \text{bp}$ 测序。数据在派森诺基因云在线平台(<https://www.genesccloud.cn/>) 进行分析。

2.7 盲肠内容物中短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs) 含量测定

按照文献方法^[12], 通过 GC-MS 检测盲肠内容物中 SCFAs 含量。取适量乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸和己酸对照品, 用色谱级乙醚配制成 5、10、50、100、250、500、1 000 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液; 取适量 4-甲基戊酸, 用色谱级乙醚配制成 100 $\mu\text{g/mL}$ 的内标溶液。用 10 倍量去离子水均质化盲肠内容物, 加入 15% 磷酸涡旋处理, 加入内标溶液和乙醚, 离心取上清, 上机检测。

2.8 Western blotting 检测小肠组织 ZO-1 和 Occludin 蛋白表达

取小鼠小肠组织, 加入 RIPA 裂解液裂解后, 低温研磨离心提取蛋白, 采用 BCA 法测定蛋白浓

度。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至PVDF膜,封闭后,加入ZO-1(1:1 000)、Occludin(1:1 000)一抗,4℃孵育过夜;TBST洗膜后,加入二抗(1:3 000),室温孵育1 h。采用ECL法曝光成像后,使用ImageJ软件分析条带灰度值。

2.9 统计学分析

使用GraphPad Prism 8.0软件进行统计分析与绘图。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行显著性比较。

3 结果

3.1 蒲公英甾醇对ALD小鼠肝脏病理损伤的影响

如图1所示,对照组小鼠肝小叶划分清晰,排列规律,肝细胞呈放射状排列,肝窦未见明显扩张和压迫,未见明显炎症改变。模型组小鼠肝脏出现显著的病变,肝细胞排列紊乱,肝脏脂肪空泡化和

炎性细胞浸润增加。给予水飞蓟宾和蒲公英甾醇干预后能够改善肝脏病理变化,并且随着蒲公英甾醇剂量的增加,肝细胞空泡化及部分炎症细胞浸润现象减少。

3.2 蒲公英甾醇对ALD小鼠肝功能的影响

肝脏疾病通常伴随肝脏指数升高,肝脏指数间接反映了肝损伤程度^[13]。如图2所示,与对照组比较,模型组小鼠肝脏指数升高;给予水飞蓟宾和蒲公英甾醇干预后肝脏指数呈降低趋势。ALD表现为血清ALT、AST活性及TG水平升高,肝脏病理变化以肝细胞肿胀和水肿变性为主要特征。与对照组比较,模型组小鼠血清中AST、ALT活性及TG水平显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠血清中AST、ALT活性显著降低($P < 0.05$ 、 0.01),水飞蓟宾组和蒲公英甾醇高剂量组血清中TG水平显著降低($P < 0.01$)。

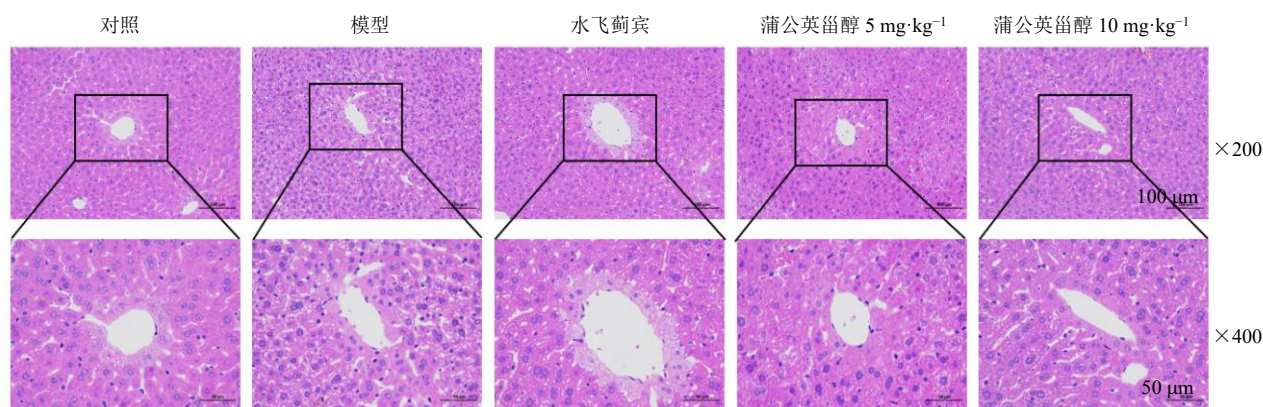
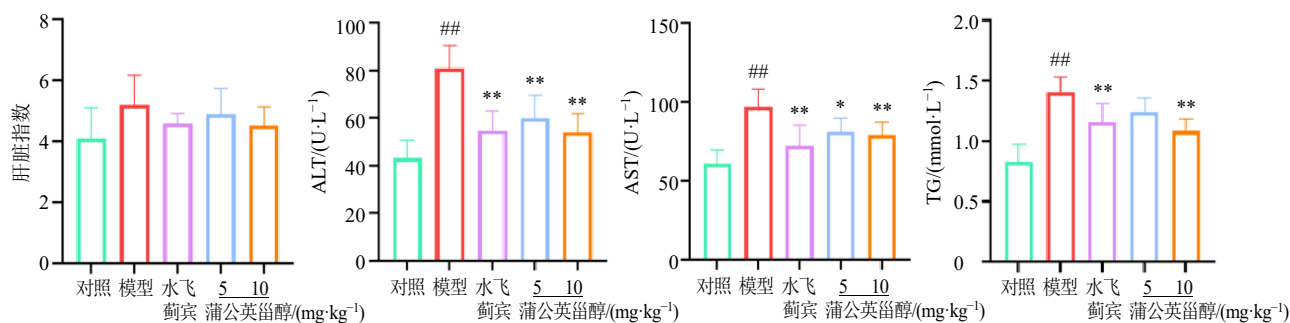


图1 各组小鼠肝脏组织病理学形态(HE染色)

Fig. 1 Histopathological morphology of liver tissues of mice in each group (HE staining)



与对照组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, 下图同。

$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group, same as below figures.

图2 各组小鼠肝脏指数及血清中ALT、AST活性和TG水平($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 2 Liver index, activities of ALT, AST and level of TG in serum of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

3.3 蒲公英甾醇对 ALD 小鼠肝脏组织氧化应激和炎症反应的影响

酒精摄入造成肝脏炎症细胞浸润增加, 同时伴随 TNF- α 、IL-6 和 MDA 水平升高, SOD 活性显著降低, 提示存在氧化应激状态。如图 3 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肝脏组织 SOD 活性显著降低 ($P<0.01$), MDA、IL-6 和 TNF- α 水平显著升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 各给药组小鼠肝脏组织 SOD 活性显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), MDA 和 TNF- α 水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01), 水飞蓟宾组和蒲公英甾醇高剂量组 IL-6 水平显著降低 ($P<0.01$)。表明蒲公英甾醇能够通过减轻氧化应激和炎症反应, 发挥对 ALD 小鼠的保护作用。

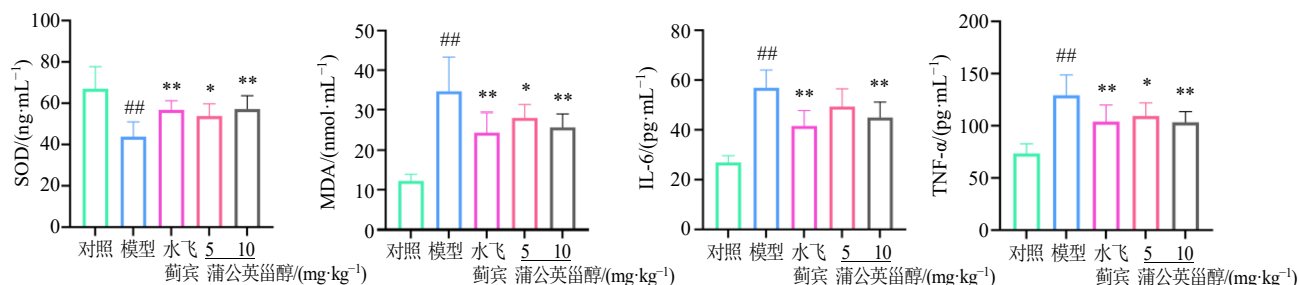


图 3 各组小鼠肝脏组织中 SOD 活性及 MDA、IL-6、TNF- α 水平 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Fig. 3 Activity of SOD and levels of MDA, IL-6 and TNF- α in liver tissues of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

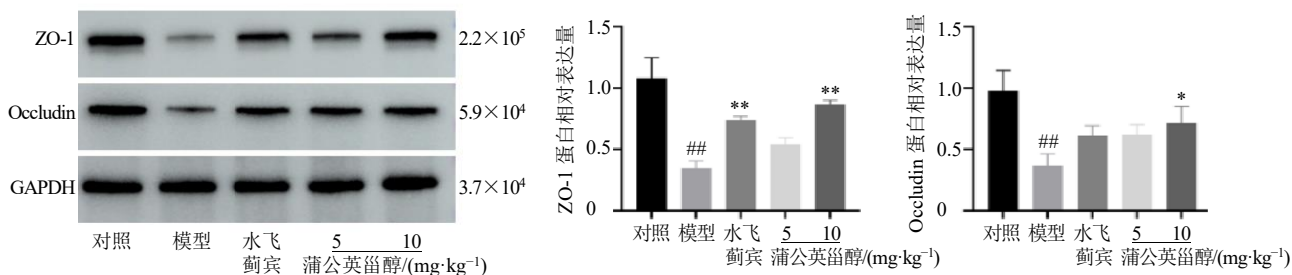


图 4 各组小鼠小肠组织中 ZO-1 和 Occludin 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 4 Expressions of ZO-1 and Occludin protein in small intestine tissues of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

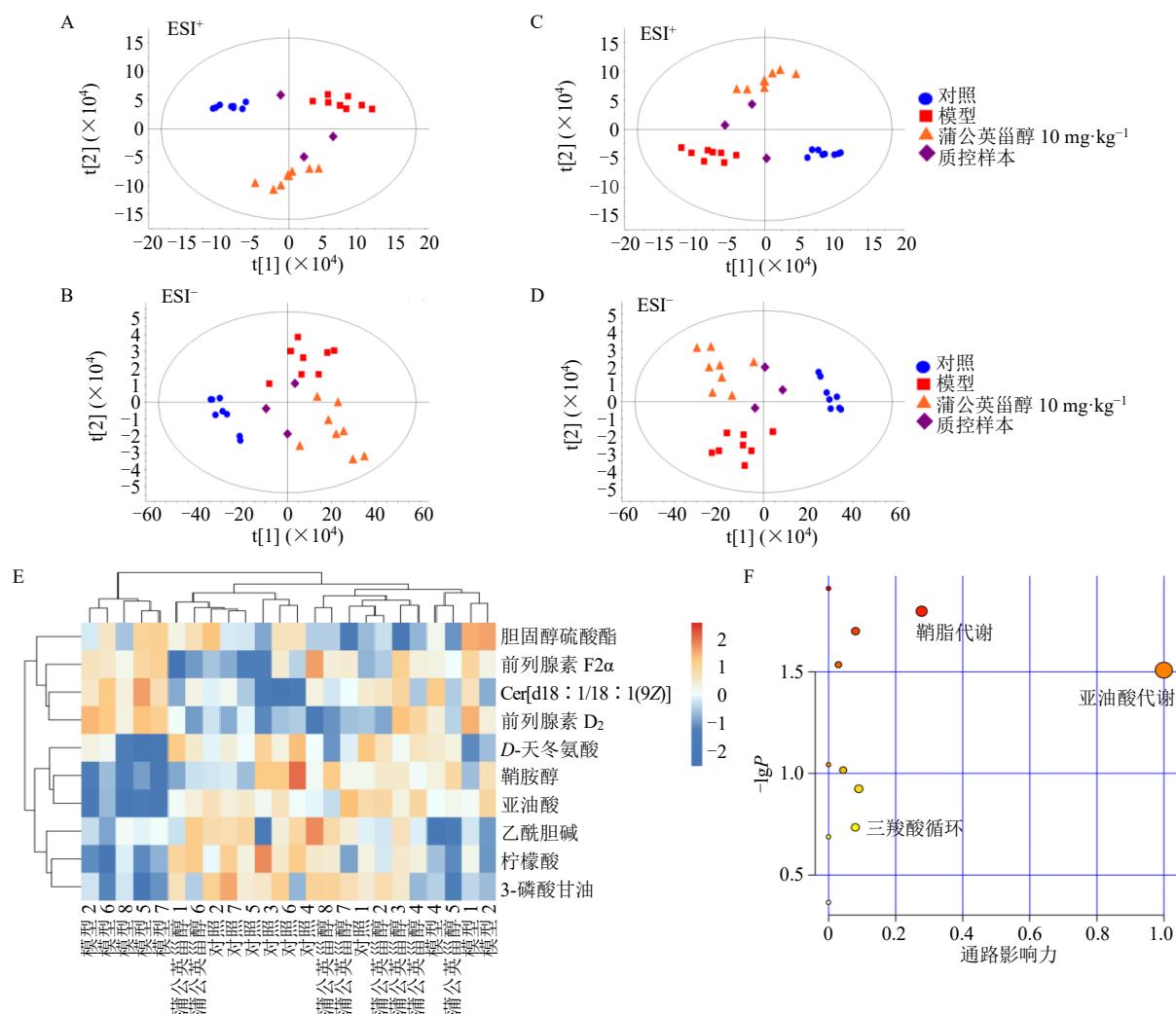
3.5 蒲公英甾醇对 ALD 小鼠肝脏代谢物的影响

通过代谢组学分析蒲公英甾醇在 ALD 小鼠中肝脏代谢物的差异, 运用主成分分析 (principal component analysis, PCA) 评估对照组、模型组和蒲公英甾醇高剂量组小鼠肝脏组织样本代谢物的总体变化以及组间差异的程度。PCA 评分图 (图 5-A、B) 显示不同组样本代谢轮廓区分明显, 分布在不同区域, 表明酒精摄入会引起小鼠肝脏的代谢谱表现出显著差异。采用偏最小二乘判别分析 (partial

3.4 蒲公英甾醇对 ALD 小鼠肠道屏障功能的影响

紧密连接蛋白决定肠道上皮的完整性和通透性。为研究蒲公英甾醇对肠道屏障完整性的保护作用, 通过 Western blotting 检测小肠组织中紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 的表达。结果如图 4 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠小肠组织中 ZO-1 和 Occludin 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.01$), 表明紧密连接结构被严重破坏; 与模型组比较, 蒲公英甾醇高剂量组小肠组织中 ZO-1 和 Occludin 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), 水飞蓟宾组小肠组织中 ZO-1 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.01$)。表明蒲公英甾醇能够恢复 ALD 小鼠肠道上皮屏障完整性。

least squares-discriminant analysis, PLS-DA) 加强组间差异的可视化, 更精确地确定关键的差异代谢物。PLS-DA 结果 (图 5-C、D) 进一步显示出各组之间交叉重叠的代谢轨迹很少, 总体趋势分离明显。基于变量权重值 (variable important in projection, VIP) >1.0 且 $P<0.05$ 的标准来筛选差异代谢物, 并结合 HMDB 数据库和自建库对潜在差异代谢物进行鉴定。共鉴定出 10 种差异代谢物 (表 1)。如图 5-E 所示, 柠檬酸、3-磷酸甘油、鞘胺



A、B-正、负离子模式下各组小鼠肝脏样本 PCA 图；C、D-正、负离子模式下各组小鼠肝脏样本 PLS-DA 图；E-各组小鼠肝脏差异代谢物热图；F-代谢通路分析。

A, B-PCA plots of liver samples from mice in each group under positive and negative ion modes; C, D-PLS-DA plots of liver samples of mice in each group under positive and negative ion modes; E-heat map of differential metabolites in livers of mice in each group; F-metabolic pathway analysis.

图 5 代谢组学分析结果 ($n = 8$)

Fig. 5 Metabolomics analysis results ($n = 8$)

表 1 各组肝脏中差异代谢物的鉴定

Table 1 Identification of differential metabolites in liver of different groups

序号	代谢物	VIP	t_R/s	m/z	加合离子	对照vs模型	模型vs蒲公英甾醇
1	柠檬酸	1.895 8	481.57	191.019 6	$[M-H]^-$	↓##	↑*
2	前列腺素F2 α	1.503 8	158.28	353.233 6	$[M-H]^-$	↑#	↓*
3	3-磷酸甘油	1.389 4	384.32	171.006 1	$[M-H]^-$	↓##	↑*
4	Cer[d18:1/18:1(9Z)]	1.180 3	129.80	622.543 0	$[M+CH_3COO]^-$	↑##	↓*
5	前列腺素D ₂	1.404 1	113.14	351.218 3	$[M-H]^-$	↑##	↓**
6	胆固醇硫酸酯	1.134 1	124.71	465.304 8	$[M-H]^-$	↑#	↓*
7	鞘胺醇	1.307 5	88.39	300.288 4	$[M+H]^+$	↓#	↑*
8	乙酰胆碱	1.538 6	192.19	146.116 5	$[M+H]^+$	↓#	↑*
9	亚油酸	1.647 8	91.54	298.272 5	$[M+NH_4]^+$	↓#	↑**
10	D-天冬氨酸	1.454 6	393.29	116.033 1	$[M+H-H_2O]^+$	↓##	↑*

与对照组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

醇、乙酰胆碱、亚油酸和 *D*-天冬氨酸含量在模型组中含量显著降低，但在蒲公英甾醇处理后显著升高；前列腺素 $F_{2\alpha}$ 、Cer[d18:1/18:1(9Z)]、前列腺素 D_2 和胆固醇硫酸酯含量在模型组中显著升高，而在蒲公英甾醇处理后显著降低。通过将这些差异代谢物导入 MetaboAnalyst 5.0 数据库用于分析代谢产物的代谢途径，以阐明蒲公英甾醇对 ALD 小鼠肝脏代谢途径的影响。结果显示，通路影响力 >0.1 的通路主要涉及亚油酸代谢、鞘脂代谢和三羧酸循环等途径（图 5-F）。表明蒲公英甾醇可以通过改变这些代谢产物来调节相应的代谢途径，从而治疗 ALD。

3.6 蒲公英甾醇对 ALD 小鼠肠道菌群的影响

长期过量饮酒会破坏肠道菌群的组成和分布。如图 6-A 所示，与对照组比较，模型组 Chao1、Shannon 和 Simpson 指数显著降低 ($P<0.05, 0.01$)；与模型组比较，蒲公英甾醇高剂量组 Chao1 指数显著升高 ($P<0.05$)，Shannon 和 Simpson 指数呈升高趋势，表明蒲公英甾醇的干预改变了肠道菌群的 α -多样性。主坐标分析 (principal coordinate analysis, PCoA) 结果（图 6-B）显示，对照组与模型组的肠道菌群群落存在明显分离，反映出酒精诱导的肠道菌群变化；而蒲公英甾醇干预逆转了这种肠道菌群结构改变，表明蒲公英甾醇对菌群组成存在影响，其对肝脏的保护作用可能与其提高肠道菌群多样性有关。

如图 6-C 所示，在门水平上，酒精摄入会使小鼠体内拟杆菌门 (Bacteroidota) 和厚壁菌门 (Firmicutes) 丰度降低，变形菌门 (Proteobacteria) 丰度升高，表明酒精摄入后肠道菌群组成发生了变化；而蒲公英甾醇会导致变形菌门丰度降低，拟杆菌门丰度升高。如图 6-D、E 所示，在属水平上，模型组拟杆菌属 *Bacteroides*、副拟杆菌属 *Parabacteroides* 和双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 丰度显著降低 ($P<0.05, 0.01$)，埃希氏菌志贺氏菌属 *Escherichia Schigella*、链球菌属 *Streptococcus*、肠球菌属 *Enterococcus* 和梭状芽胞杆菌属 *Clostridium* 丰度升高 ($P<0.01$)；而蒲公英甾醇干预逆转了上述属的变化 ($P<0.05, 0.01$)。

为全面分析蒲公英甾醇对 ALD 小鼠肠道菌群的影响，以线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA) 得分 >3 作为特征筛选标准，采用线性判别分析效应量 (linear discriminant analysis

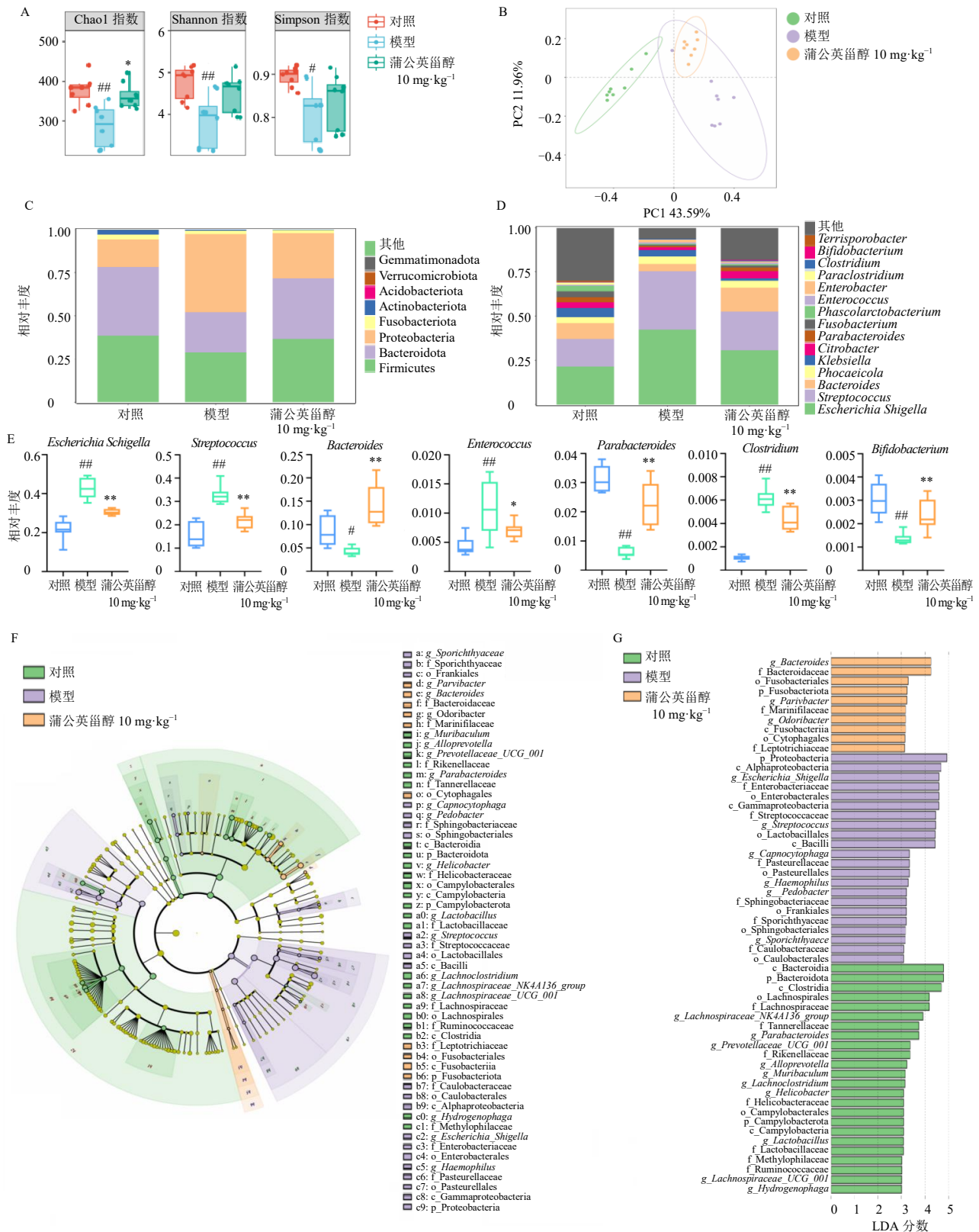
effect size, LEfSe) 分析方法检测细菌生物标志物。如图 6-F、G 所示，对照组主要以异普雷沃菌 *g_Alloprevotella*、乳杆菌 *g_Lactobacillus*、副拟杆菌 *g_Parabacteroides* 和拟杆菌 *p_Bacteroidota* 等为特征菌种；模型组主要以埃希氏菌志贺氏菌 *g_Escherichia Schigella*、链球菌 *g_Streptococcus*、变形菌 *p_Proteobacteria* 和嗜血杆菌 *g_Haemophilus* 等为特征菌种；蒲公英甾醇组主要以拟杆菌 *g_Bacteroides*、*g_Parvibacter* 和 *g_Odoribacter* 等为特征菌种。表明酒精会导致肠道菌群严重失调，而蒲公英甾醇能恢复肠道菌群多样性，降低 ALD 小鼠肠道内有害菌比例，增加有益菌比例，具有调节肠道稳态失衡的潜力。

3.7 蒲公英甾醇对 ALD 小鼠盲肠内容物中 SCFAs 含量的影响

SCFAs 是肠道菌群的主要代谢物，可以通过抑制炎症相关细胞因子的合成和增加紧密连接蛋白的表达来缓解肠炎^[14]。如图 7 所示，与对照组比较，模型组小鼠盲肠内容物中乙酸、丙酸、丁酸水平明显降低 ($P<0.01$)，异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸水平呈降低趋势；与模型组比较，蒲公英甾醇高剂量组乙酸、丁酸水平显著升高 ($P<0.05$)，丙酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸水平呈升高趋势。提示蒲公英甾醇可能通过重塑肠道菌群，增加代谢产物 SCFA 的产生，从而缓解酒精引起的肠道炎症。

3.8 代谢物与肠道菌群的相关性分析

采用 Spearman 相关系数将药效指标、代谢物与 16S rRNA 数据进行相关性分析。结果如图 8-A 所示，拟杆菌属与柠檬酸、丁酸、戊酸和 3-磷酸甘油呈正相关，与前列腺素 D_2 呈负相关；副拟杆菌属与柠檬酸、丙酸、丁酸、乙酸和戊酸呈正相关，与前列腺素 D_2 和前列腺素 $F_{2\alpha}$ 呈负相关；双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 与柠檬酸、乙酰胆碱和鞘胺醇呈正相关；埃希氏菌志贺氏菌属和链球菌属与柠檬酸、丙酸、丁酸、乙酸和戊酸呈负相关，与前列腺素 D_2 呈正相关；肠球菌属与丙酸、丁酸、乙酸和戊酸呈负相关，与前列腺素 D_2 呈正相关。此外，还发现埃希氏菌志贺氏菌属和链球菌属与 AST、ALT、MDA、TNF- α 、IL-6 和 TG 呈正相关，与 SOD 呈负相关（图 8-B）；而副拟杆菌属和双歧杆菌属却相反。柠檬酸、丙酸、丁酸、乙酸和戊酸与 AST、ALT、MDA、TNF- α 、IL-6 和 TG 呈负相关，与 SOD 呈正相关（图 8-C）。



A- α 多样性分析; B-各组肠道菌群 PCoA 图; C-门水平物种组成图; D-属水平物种组成图; E-各组差异菌群相对丰度变化; F-LEfSe 图; G-LDA 图。
A- α diversity analysis; B-PCoA maps of intestinal microbiota in each group; C-species composition diagram at phylum level; D-species composition diagram at genus level; E-changes in relative abundance of differential microbiota in each group; F-LEfSe diagram; G-LDA plot.

图 6 肠道菌群分析结果 ($n = 8$)

Fig. 6 Results of gut microbiota analysis ($n = 8$)

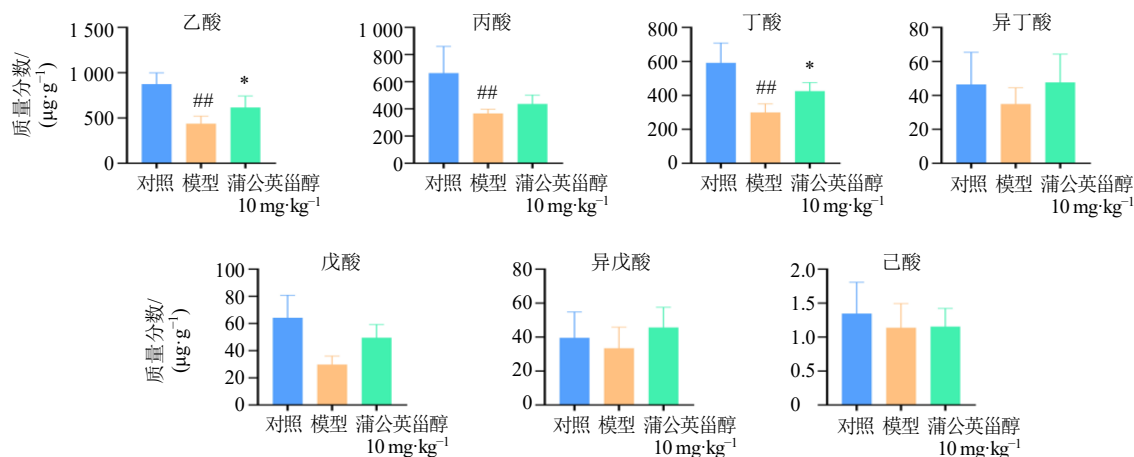
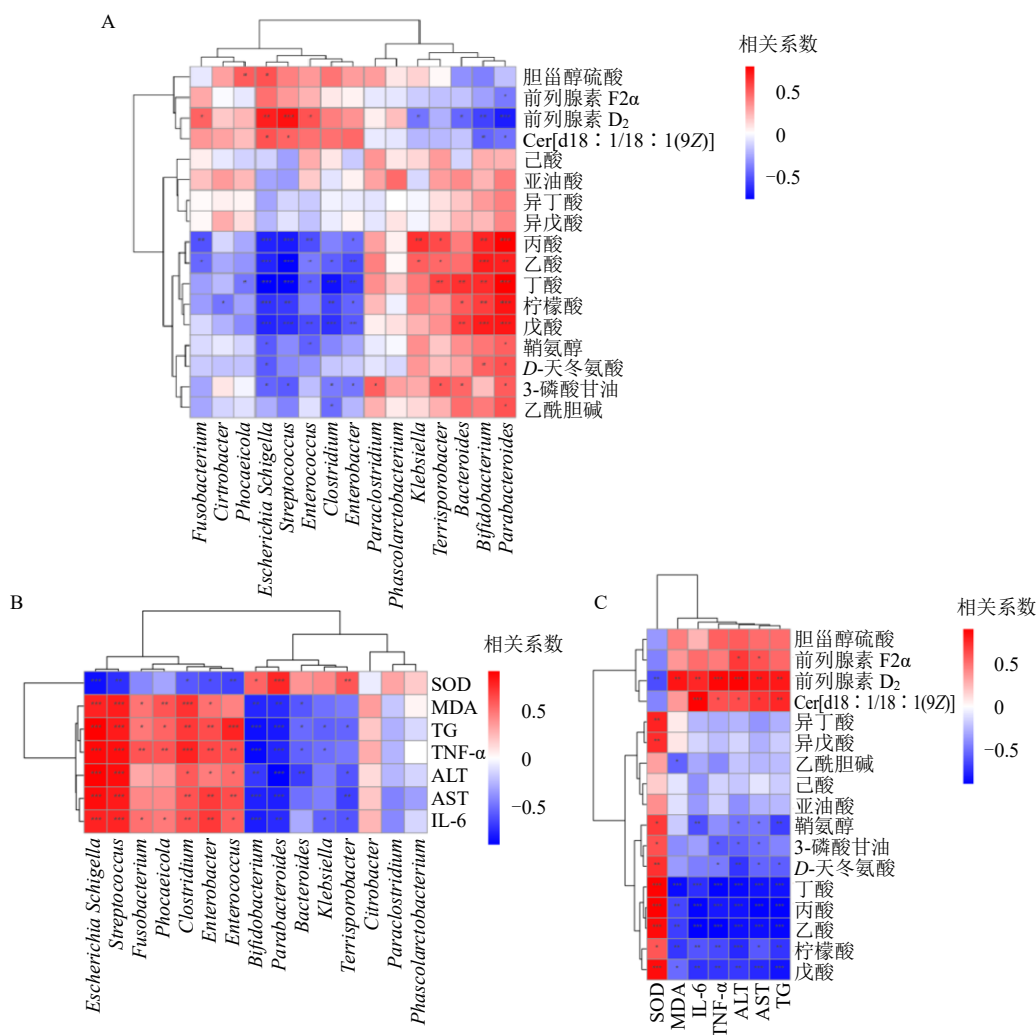


图 7 各组小鼠盲肠内容物中 SCFAs 含量 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 7 Contents of SCFAs in cecal contents of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)



A-代谢物与肠道菌群的相关性分析; B-药效指标与肠道菌群的相关性分析; C-药效指标与代谢物的相关性分析; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$.

A-correlation analysis between metabolites and gut microbiota; B-correlation analysis between efficacy indicators and gut microbiota; C-correlation analysis between efficacy indicators and metabolites; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$.

图 8 代谢物与肠道菌群相关性热图

Fig. 8 Heatmap of correlation between metabolites and gut microbiota

4 讨论

ALD 的发病机制较为复杂,当酒精摄入量超过肝脏解毒能力时,有害代谢产物无法及时分解并从体内清除,从而导致细胞内相关代谢途径紊乱,引发肝细胞损伤^[15]。研究表明,酒精通过提升肝脏氧化应激和炎症水平引发肝炎,并导致肠道损伤,这些变化可能触发肝损伤并促进 ALD 发展^[16]。近年来,天然产物在 ALD 防治中的应用备受关注。既往研究表明,天然产物能降低 ALD 患者肝脏炎症因子表达和氧化应激水平,调节肠道菌群结构,改善 ALD 引起的肠道菌群失调^[17-19]。因此,本研究采用具有抗炎、抗氧化作用的蒲公英甾醇,探究其对 ALD 小鼠肝损伤和肠道菌群的调节作用。

酒精代谢会引发炎症,改变肝细胞膜通透性。受损的肝细胞会导致血清中 ALT 和 AST 等活性升高^[20]。ALT 和 AST 的活性是监测肝功能损伤的敏感指标。此外,肝脏无法及时代谢酒精会导致脂质代谢紊乱,最终造成血清中 TG 水平升高^[21]。随着肝内脂质过氧化水平增强,导致肝内氧自由基生成增多,加速了脂肪肝炎的形成。TNF- α 和 IL-6 是促炎细胞因子,其水平升高显著增加与系统稳态失调相关的炎症性^[22]。这与本研究结果一致,酒精过量摄入会造成血清中 AST 和 ALT 活性升高,肝脏中 TNF- α 、IL-6 和 MDA 水平升高, SOD 活性显著降低,而蒲公英甾醇干预后能显著逆转上述指标。提示蒲公英甾醇可能通过减轻脂质过氧化反应、增强机体抗氧化活性,从而保护肝脏免受酒精诱导的损伤。

酒精摄入会破坏肠道屏障完整性及肠道菌群平衡。肠道菌群失调与多种疾病相关,包括肥胖、代谢综合征和肝脏疾病^[23]。而肠道菌群又与炎症和代谢紊乱相关^[24-25]。在人类和小鼠模型中,酒精滥用可导致小肠细菌过度生长及菌群失衡^[26]。酒精摄入会导致 ALD 小鼠和 ALD 患者的肠道细菌中变形菌门丰度增加,而厚壁菌门和拟杆菌门丰度降低^[27-29]。在 ALD 中,拟杆菌属数量减少是肠道菌群失调的特征之一^[30]。酒精摄入会导致 ALD 小鼠肠道中拟杆菌属与副拟杆菌属和双歧杆菌属丰度减少^[31-32]。副拟杆菌属也是伴随 SCFAs 产生的微生物群,能维持肠道微生态的稳定性并增强肠道菌群组成^[33]。有害菌如埃希氏菌属/志贺氏菌属丰度较高,该菌属与肝脏脂肪变性、炎症损伤及纤维化密切相关^[34]。埃希氏菌属/志贺氏菌属会增加内源性酒精、次级胆汁酸和内毒素的产生,加剧肝脏炎症^[35]。梭状芽胞杆菌属

在 ALD 大鼠中显著增加^[36]。有研究发现,酒精摄入增加了链球菌属的相对丰度^[37]。链球菌属可能促进 AST 的产生,该指标可作为评估肝损伤的标志物^[38]。此外,据报道,肠球菌属能分泌一种双亚基外毒素(溶细胞素 a),从而导致肝细胞死亡和肝损伤,增加酒精性肝炎患者的死亡率^[39]。本研究结果发现,蒲公英甾醇能减少变形菌门,增加拟杆菌门丰度,逆转了副拟杆菌属、双歧杆菌属、埃希氏菌属/志贺氏菌属等丰度的变化。SCFAs 主要由乙酸、丙酸和丁酸组成,是通过膳食纤维发酵产生的微生物代谢产物。这些分子在调节肠道稳态、免疫反应和全身代谢方面发挥多重作用^[40]。最新研究表明,SCFAs 通过上调紧密连接蛋白(如 Occludin 和 ZO-1)的表达,增强肠道屏障完整性,从而减轻酒精诱导的肝损伤^[41]。本研究中,酒精诱导小鼠肠道内容物中乙酸、丙酸、丁酸、戊酸等水平降低,而蒲公英甾醇干预后可上调乙酸、丁酸和戊酸等水平。

肠道和肝脏是营养物质吸收和代谢的关键器官,肠道和肝脏之间存在广泛而密切的相互作用。鉴于上述数据,进一步分析了该系统中肝脏组织的代谢组,筛选出 10 个目标代谢物。酒精摄入后肝脏组织中柠檬酸、3-磷酸甘油和 D-天冬氨酸水平显著降低,表明三羧酸循环受阻,能量产生效率下降。而蒲公英甾醇能显著提高柠檬酸和 D-天冬氨酸水平,维持能量代谢稳态。酒精诱导的氧化应激会引发脂质过氧化反应。亚油酸是花生四烯酸等多不饱和脂肪酸的前体,也是许多氧化脂质信号分子的合成底物。在酒精引发的炎症状态下,亚油酸可能被加速代谢,产生炎症介质。结果发现酒精过量摄入后亚油酸含量降低,前列腺素 D₂ 和前列腺素 F_{2 α} 含量升高。前列腺素是一种由花生四烯酸通过多酶途径产生的小脂质培养基。前列腺素可在 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 的作用下,通过与炎症组织中的免疫细胞和实质细胞的复杂相互作用诱导炎症反应^[42]。蒲公英甾醇提高了亚油酸含量,降低了前列腺素 D₂ 和前列腺素 F_{2 α} 含量。特定肠道菌群对肝脏组织代谢物水平的调节可能在过量酒精诱发的炎症反应中起关键作用。本研究结果表明,蒲公英甾醇治疗不仅可以恢复肠道微生物群的平衡,还可以积极影响代谢物,平衡炎症介质,改善 ALD。

综上,本研究发现酒精摄入会导致肠道菌群组成改变,增加有害菌相对丰度,促进炎症反应,并加剧肝脏损伤;而蒲公英甾醇能有效抑制有害菌丰

度,提高益生菌丰度,增加 SCFAs 水平,调节肠道菌群多样性。此外,蒲公英甾醇可以改善肝脏中的差异代谢物从而改善酒精诱导的肝损伤。本研究为蒲公英甾醇治疗 ALD 的作用机制研究提供实验参考,并为蒲公英甾醇的开发利用提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Åberg F, Jiang Z G, Cortez-Pinto H, *et al.* Alcohol-associated liver disease: Global epidemiology [J]. *Hepatology*, 2024, 80(6): 1307-1322.
- [2] Mandrekar P, Mandal A. Pathogenesis of alcohol-associated liver disease [J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28(4): 647-661.
- [3] Bajaj J S. Alcohol, liver disease and the gut microbiota [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(4): 235-246.
- [4] An L X, Wirth U, Koch D, *et al.* The role of gut-derived lipopolysaccharides and the intestinal barrier in fatty liver diseases [J]. *J Gastrointest Surg*, 2022, 26(3): 671-683.
- [5] Sun S S, Wang K, Sun L, *et al.* Therapeutic manipulation of gut microbiota by polysaccharides of *Wolfiporia cocos* reveals the contribution of the gut fungi-induced PGE₂ to alcoholic hepatic steatosis [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1830693.
- [6] Yousefi Ghale-Salimi M, Eidi M, Ghaemi N, *et al.* Inhibitory effects of taraxasterol and aqueous extract of *Taraxacum officinale* on calcium oxalate crystallization: *In vitro* study [J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1): 298-305.
- [7] 沈锦晟, 史玥, 夏旋, 等. 蒲公英治疗对乙酰氨基酚诱导肝损伤的研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(6): 95-100.
- [8] Chen J F, Wu W B, Zhang M M, *et al.* Taraxasterol suppresses inflammation in IL-1 β -induced rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and rheumatoid arthritis progression in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 274-283.
- [9] Chen W, Da W, Li C, *et al.* Network pharmacology-based identification of the protective mechanisms of taraxasterol in experimental colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 259-266.
- [10] Chen Y P, Liu K H, Zhang J W, *et al.* C-Jun NH₂-terminal protein kinase phosphorylates the Nrf2-ECH homology 6 domain of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and downregulates cytoprotective genes in acetaminophen-induced liver injury in mice [J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1787-1801.
- [11] Xu L, Yu Y F, Sang R, *et al.* Protective effects of taraxasterol against ethanol-induced liver injury by regulating CYP2E1/Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018(1): 8284107.
- [12] Ge X D, Du X X, Wang Y L, *et al.* Supernatants from water extraction: Ethanol precipitation of *Fagopyrum tararicum* seeds enhance T2DM management in mice by regulating intestinal microbial communities [J]. *Foods*, 2026, 15(1): 143.
- [13] 刘静, 孙蓉. 小柴胡汤对非酒精性脂肪性肝炎模型小鼠的保护作用研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(14): 3708-3716.
- [14] Yao J Q, Pan S Y. Polysaccharides from *Citrus* fruit with different mastication traits ameliorate DSS-induced ulcerative colitis by restoring intestinal barrier function and microbiota balance [J]. *Foods*, 2026, 15(1): 52.
- [15] Tu Y F, Zhu S, Wang J, *et al.* Natural compounds in the chemoprevention of alcoholic liver disease [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(9): 2192-2212.
- [16] Hendriks T, Duan Y, Wang Y H, *et al.* Bacteria engineered to produce IL-22 in intestine induce expression of REG3G to reduce ethanol-induced liver disease in mice [J]. *Gut*, 2019, 68(8): gutjnl-gu2018-317232.
- [17] Li Y, Xiao X Y, Su T, *et al.* Isolation, identification, and computational analysis of antioxidant peptides from deer blood and its therapeutic effects on alcoholic liver injury in mice [J]. *J Funct Foods*, 2025, 134: 107069.
- [18] Tang M G, Xiong L G, Huang J N, *et al.* Theaflavin-3,3'-digallate prevents alcoholic liver injury by suppressing hepatic TLR4/NF- κ B signaling and modulating the gut-liver axis in mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 145: 110031.
- [19] Fang X Y, Liu X Q, Du Z H, *et al.* A dual-species fermentation strategy enhances the flavor profile and hepatoprotective effects of blueberry puree against alcohol induced liver injury by modulating bioactive compound composition in mice [J]. *Food Res Int*, 2025, 217: 116769.
- [20] Zhou L F, Xiao M, Li Y X, *et al.* Ursolic acid ameliorates alcoholic liver injury through attenuating oxidative stress-mediated ferroptosis and modulating gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(38): 21181-21192.
- [21] Tao K X, Peng H, Bi X, *et al.* Effect of *Tetrastigma hemsleyanum* leaves and extract supplementation on liver metabolomics and the gut microbiota in alcohol-induced liver injury [J]. *Food Biosci*, 2024, 58: 103617.
- [22] Xu W S, Dong Q, Guo Q W, *et al.* Camel milk and fermented camel milk prevent dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis via the intestinal flora-short-chain fatty acids-mucosal barrier axis in mice [J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1723833.

- [23] de Vos W M, Tilg H, Van Hul M, *et al.* Gut microbiome and health: Mechanistic insights [J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020-1032.
- [24] Abenavoli L, Scarpellini E. Gut dysbiosis in alcoholic liver disease: Wonderful dilemma? [J]. *Ann Hepatol*, 2023, 28(5): 101123.
- [25] Ciocan D, Voican C S, Wrzosek L, *et al.* Bile acid homeostasis and intestinal dysbiosis in alcoholic hepatitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(9): 961-974.
- [26] Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. Alcohol or gut microbiota: Who is the guilty? [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4568.
- [27] Bjørkhaug S T, Aanes H, Neupane S P, *et al.* Characterization of gut microbiota composition and functions in patients with chronic alcohol overconsumption [J]. *Gut Microbes*, 2019, 10(6): 663-675.
- [28] Huang H P, Lin Z H, Zeng Y L, *et al.* Probiotic and glutamine treatments attenuate alcoholic liver disease in a rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4733-4739.
- [29] 王晓婷, 曹翠, 刘军锋, 等. 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 [J]. *中草药*, 2025, 56(16): 5814-5825.
- [30] Zhang T, Bao L J, Zhao Q, *et al.* Metabolomics reveals gut microbiota contribute to PPAR α deficiency-induced alcoholic liver injury [J]. *J Proteome Res*, 2023, 22(7): 2327-2338.
- [31] Wang L, Zheng W Y, Sun Y Y, *et al.* Fucoidan ameliorates alcohol-induced liver injury in mice through *Parabacteroides distasonis*-mediated regulation of the gut-liver axis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279(Pt 3): 135309.
- [32] Yu J Y, Sun J G, Sun M, *et al.* Protective mechanism of *Coprinus comatus* polysaccharide on acute alcoholic liver injury in mice, the metabolomics and gut microbiota investigation [J]. *Food Sci Hum Wellness*, 2024, 13(1): 401-413.
- [33] Si X, Bi J F, Chen Q Q, *et al.* Effect of blueberry anthocyanin-rich extracts on peripheral and hippocampal antioxidant defensiveness: The analysis of the serum fatty acid species and gut microbiota profile [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(12): 3658-3666.
- [34] Baltazar-Díaz T A, Riggen-Bueno V, Cortina-Romero D B, *et al.* Low-diversity microbiota and an increased metabolism of arginine and aromatic amino acids: A hallmark of hepatic encephalopathy in western Mexican patients with alcohol-associated cirrhosis [J]. *J Appl Microbiol*, 2023, 134(6): lxad113.
- [35] Baltazar-Díaz T A, González-Hernández L A, Aldana-Ledesma J M, *et al.* *Escherichia Shigella*, SCFAs, and metabolic pathways: The triad that orchestrates intestinal dysbiosis in patients with decompensated alcoholic cirrhosis from western Mexico [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(6): 1231.
- [36] Liu D, Zhan J T, Wang S Q, *et al.* *Chrysanthemum morifolium* attenuates metabolic and alcohol-associated liver disease via gut microbiota and PPAR α / γ activation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155774.
- [37] Ma L Y, Ni Y H, Wang Z, *et al.* Spermidine improves gut barrier integrity and gut microbiota function in diet-induced obese mice [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1832857.
- [38] Zhong X D, Cui P, Jiang J J, *et al.* *Streptococcus*, the predominant bacterium to predict the severity of liver injury in alcoholic liver disease [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 649060.
- [39] Duan Y, Llorente C, Lang S, *et al.* Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease [J]. *Nature*, 2019, 575(7783): 505-511.
- [40] Shin Y, Han S, Kwon J, *et al.* Roles of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease [J]. *Nutrients*, 2023, 15(20): 4466.
- [41] Cai W, Wang P, Zhang R, *et al.* Mechanism study on the regulation of intestinal microecology by hangover liver-protecting beverage for the treatment of alcoholic liver disease [J]. *Food Sci Nutr*, 2026, 14(1): e71435.
- [42] Huang N N, Wang M M, Peng J, *et al.* Role of arachidonic acid-derived eicosanoids in intestinal innate immunity [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(14): 2399-2410.

[责任编辑 李亚楠]