

菊粉对肝损伤的保护作用及其机制研究进展

负 航 郭一帆 王佩文 徐彦睿

(商洛学院健康管理学院, 陕西 商洛 726000)

摘要: 肝损伤是由一种或者多种因素作用于肝脏, 损害肝细胞并造成肝脏病理性改变、血清转氨酶升高, 严重时可能导致肝衰竭和肝性脑病。菊粉是常见的膳食纤维, 具有抗炎、抗氧化、抗癌和调节肠道菌群等多种生物活性, 这些活性与保护肝脏的健康密切相关。文章综述了菊粉对各类肝损伤的保护作用, 总结了菊粉保护肝脏的作用机制, 并展望了未来的研究方向。

关键词: 菊粉; 肝损伤; 保护作用; 作用机制

Research progress on the protective effect and mechanism of inulin against liver injury

YUN Hang GUO Yifan WANG Peiwen XU Yanrui

(School of Health Management, Shangluo University, Shangluo, Shaanxi 726000, China)

Abstract: Liver injury is caused by one or more factors acting on the liver, damaging liver cells and resulting in pathological changes in the liver, as well as elevated serum transaminases. In severe cases, it may lead to liver failure and hepatic encephalopathy. Inulin is a common dietary fiber with various biological activities, including anti-inflammatory, antioxidant, anti-cancer properties, and the regulation of gut microbiota. These biological activities are closely related to the protection of liver health. This article reviews the protective effects of inulin against various types of liver injury, summarizes the mechanisms underlying its protective effects on the liver, and looks forward to future research directions.

Keywords: inulin; liver injury; protective effect; mechanism of action

肝脏是人体重要的代谢器官, 参与调控机体的多项生理功能, 当肝脏受到损伤时很难再发挥其原有的功能。药物使用不当、化学物质中毒、酒精滥用和自身免疫功能紊乱等是造成肝损伤的常见因素。目前认为, 肝损伤是由一种或多种因素作用于肝脏, 损害肝细胞并造成肝脏病理性改变、血清转氨酶升高, 严重时可能导致肝衰竭和肝性脑病。肝损伤还会引起全身乏力、食欲减退、胆红素代谢异常等情况, 严重影响人们的健康。尽管肝损伤的预防和治疗已引起研究人员的关注, 但肝损伤的治疗尚无特效药, 并且无针对性地服用药物还将加重肝脏的代谢负担。因此, 开发出具有保肝效果、天然无毒副作用的产品对于肝损伤的预防和治疗具有重要意义。近年

来, 菊粉保护肝脏的价值正在被不断揭晓。菊粉是天然的膳食纤维, 在菊苣、菊芋、大丽花等植物中含量丰富^[1]。前期的研究^[2]发现, 菊粉具有抗炎、抗氧化、抗癌和调节肠道菌群等多种生物活性, 这些生物活性可能与保护肝脏的健康密切相关。现阶段, 菊粉改善糖脂代谢紊乱、缓解炎症性肠病等方面的研究较多^[3-4], 反映出菊粉具有调节代谢和免疫功能的作用, 推测菊粉可能通过调节免疫功能等途径改善肝损伤, 但很少有研究探索菊粉与保肝效果之间的联系。文章旨在综述菊粉对各类肝损伤的保护作用, 总结菊粉保护肝脏的主要作用机制, 为菊粉在营养补充和疾病辅助治疗领域的研究与应用提供依据。

基金项目: 陕西省教育厅专项科学研究计划项目 (编号: 23jk0416); 陕西省大学生创新创业训练计划项目 (编号: S202411396097)

通信作者: 负航 (1993—), 男, 商洛学院讲师, 硕士。E-mail: 1466818726@qq.com

收稿日期: 2024-09-26 **改回日期:** 2025-02-21

引用格式: 负航, 郭一帆, 王佩文, 等. 菊粉对肝损伤的保护作用及其机制研究进展[J]. 食品与机械, 2025, 41(5): 232-240.

Citation: YUN Hang, GUO Yifan, WANG Peiwen, et al. Research progress on the protective effect and mechanism of inulin against liver injury[J]. Food & Machinery, 2025, 41(5): 232-240.

1 菊粉对不同类型肝损伤的保护作用

肝损伤按照发病原因可分为药物性肝损伤、化学性肝损伤、酒精性肝损伤、免疫性肝损伤和其他类型肝损伤。药物性肝损伤由药物或其代谢产物引起,常见的肝损伤药物包括抗结核药、非甾体抗炎药、抗肿瘤药和免疫调节剂等^[5]。化学物质破坏肝细胞结构与功能、干扰蛋白质合成与转运,从而导致的肝损伤称为化学性肝损伤^[6]。其中,四氯化碳、*D*-半乳糖、硫代乙酰胺等是诱导化学性肝损伤的常用物质。酒精性肝损伤是长期过量饮酒导致体内乙醇代谢产生的乙醛在肝脏内蓄积,进而对肝细胞造成损害^[7]。免疫性肝损伤以免疫反应为基础,特征为肝脏内大量炎性细胞浸润和肝细胞坏死^[8]。常用刀豆蛋白(ConA)、卡介苗等模拟免疫性肝损伤。其他类型肝损伤,主要包括重金属、毒素和有机污染物等引起的肝损伤,这些有毒有害物质通过不同途径影响肝脏的正常生理功能。

1.1 对药物性肝损伤的保护作用

异烟肼、利福平、甲氨蝶呤、对乙酰氨基酚、氯丙嗪等是造成药物性肝损伤的常见药物。其中,异烟肼和利福平属于抗结核药,服用时极易造成肝损伤,甚至引发肝功能异常。动物试验^[9]显示,小鼠口服异烟肼 30 d,血清中谷丙转氨酶(ALT)含量升高,紧接着服用菊粉 30 d,血清 ALT 含量显著降低。后续展开的研究^{[10]12-14},向小鼠灌胃异烟肼与利福平混悬液 8 周,小鼠正常的肝小叶结构消失,并出现炎性细胞浸润、肝细胞坏死等病理性改变;同时小鼠血清中碱性磷酸酶(ALP)和 ALT 含量显著升高。随后向小鼠灌胃菊粉 8 周,肝小叶结构恢复、炎性细胞浸润减少、肝细胞坏死得到改善,血清中 ALT 和 ALP 含量显著降低。值得注意的是,菊粉的摄入不影响异烟肼和利福平在体内的血药浓度。甲氨蝶呤是抗肿瘤的有效药物,同样会造成肝损伤,如血清转氨酶升高。研究^[11]发现,使用甲氨蝶呤前预防性地服用菊粉 9 d,可以减轻甲氨蝶呤造成的肝损伤,同时降低肝脏中 miR-122 的表达。miR-122 增高常作为药物性肝损伤的标志物^[12-13],与此同时肝脏中 miR-122 表达与血清 ALT、谷草转氨酶(AST)和 ALP 含量呈正相关^[11]。对乙酰氨基酚是最常用的解热镇痛药,过量或长期服用会引起肝损伤,主要特征是加重肝脏内氧化应激损伤和炎症反应。向对乙酰氨基酚诱导的肝损伤小鼠灌胃菊粉 3 d,可缓解对乙酰氨基酚引起的肝细胞病理性改变和血清转氨酶升高,另外肝脏中超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)含量升高,丙二醛(MDA)和促炎因子 IL-6、TNF- α 含量降低^[14]。氯丙嗪是治疗精神疾病的主要药物,服用过程中带来的肝损伤不容忽视^[15]。相关研究^[16]发现,补充高剂量或低剂量的菊

粉均能降低氯丙嗪引起的大鼠血清中 ALT、AST、ALP 和总胆红素(TBIL)的升高;同时增加肝脏中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD 和过氧化氢酶(CAT)含量,降低肝脏中 MDA 含量。另一项研究^[17]指出,大鼠日粮中添加菊苣(菊粉的主要来源)可以缓解氯丙嗪和亚硝酸钠所致的肝损伤,表现为降低血清转氨酶,增加肝脏中抗氧化酶含量。苯巴比妥是常见的镇静催眠药,同样会造成肝损伤^[18]。试验^[19]发现,服用苯巴比妥后大鼠出现肝损伤,主要是血清中 AST 和 ALT 含量升高,经过喂食菊粉后大鼠肝损伤情况得到显著改善。

1.2 对化学性肝损伤的保护作用

四氯化碳和 *D*-半乳糖常被用于建立化学性肝损伤模型。腹腔注射四氯化碳后小鼠肝脏肿大,血清 ALT、AST 和 ALP 含量显著升高;与此同时,肝脏 SOD、CAT、GSH-Px 和 GSH 含量以及总抗氧化能力(T-AOC)显著降低,MDA 含量显著升高^[20]。但在四氯化碳注射前补充菊粉可显著减轻四氯化碳直接造成的肝损伤^[20]。另一项研究^[21]指出,经菊粉预处理后注射四氯化碳,小鼠血浆 ALT、AST 和 ALP 含量分别降低 90%,75%,47%,小鼠肝小叶坏死得到改善;同时显著降低了肝脏中活性氧(ROS)、一氧化氮(NO)、TNF- α 和 IL-1 β 含量,增加了肝脏 GSH 含量。随后 Chaves 等^[22]发现,注射四氯化碳后补充菊粉也能显著降低小鼠血浆中 ALT、AST 和 ALP 以及肝脏中脂质过氧化物(LPO)含量,提高肝脏中 CAT 和 GSH 含量。Sugiyama 等^[23]指出 *D*-半乳糖诱导的肝损伤大鼠补充菊粉后,大鼠血浆中 ALT 和 AST 含量显著降低。全氟辛酸磺酸具有较好的热稳定性和化学稳定性,主要用于生产生活的多个方面^[24],但全氟辛酸磺酸难以降解,一旦进入体内易在肝脏蓄积且造成肝脏损伤^[25],具体表现是诱发肝脏肿大和肝细胞凋亡,同时导致血清转氨酶升高^[24,26]。Deng 等^[27]指出补充菊粉可降低全氟辛酸磺酸暴露小鼠血浆和肝脏中全氟辛酸磺酸含量,并减轻全氟辛酸磺酸引起的肝脏代谢紊乱。硫代乙酰胺诱导肝损伤的机制与四氯化碳相似,加剧肝脏出现氧化应激损伤和血清转氨酶异常。通过向对硫代乙酰胺诱导的肝损伤大鼠补充菊粉后,大鼠肝脏结构恢复正常,血清 ALT、AST 和 TBIL 含量降低,白蛋白含量升高;肝脏 MDA 和 IL-6 含量降低,醌氧化还原酶-1 含量(NQO1)升高^[28]。

1.3 对酒精性肝损伤的保护作用

酒精性肝损伤模型常表现为肝脏出现脂肪变性、坏死和炎症,血清 AST、ALT 以及肝脏 MDA 含量升高,肝脏 SOD 含量显著降低^[29]。Chen 等^[30]指出先向大鼠喂食菊粉 2 周,随后持续灌胃酒精 6 周,结果大鼠肝脏脂肪变性、坏死和炎症减轻,血浆 ALT、内毒素和细胞色素 P450 2E1(CYP2E1)表达显著降低。其中,CYP2E1 表达增加会加

刷细胞内的氧化应激,并产生大量的 ROS,引起脂质过氧化和肝细胞损伤^[31]。另一项研究^[32]指出,酒精性肝损伤模型还会引起血浆和肝脏中 TNF- α 、IL-6、IL-17A 含量显著升高,抗炎细胞因子 IL-10 含量显著降低,补充菊粉后这些指标恢复正常。此外,向酒精性肝损伤小鼠补充菊粉,还能降低肝脏中诱导性一氧化氮合酶(iNOS)含量,增加肝脏精氨酸酶-1(ARG-1)含量^[33]。Akinluyi 等^[34]研究发现,向大鼠灌胃酒精 6 周,大鼠肝脏中 GSH-Px 和 GSH 含量显著降低,髓过氧化物酶(MPO)含量显著升高,并且血清和血浆中的 C 反应蛋白(CRP)含量均显著升高。随后大鼠服用含有菊粉的合生元后,酒精造成的异常情况均得到改善。

1.4 对免疫性肝损伤的保护作用

ConA 诱导的肝损伤模型能模拟人类自身免疫性肝炎,主要表现为肝脏肿大,血清 ALT、AST 含量急剧升高,同时各类促炎细胞因子和趋化性因子显著增多^[35]。Yamaguchi 等^[36]研究发现,ConA 给药 12 h 后补充菊粉能降低小鼠血清中干扰素- γ (γ -IFN)和 TNF- α 含量,显著下调单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的基因表达,并减轻中性粒细胞对肝脏的浸润。另一项研究发现,ConA 模型小鼠的肝细胞出现坏死,肝脏内大量炎症细胞浸润,补充菊粉后这些情况得到显著改善,并且促进了肝细胞增殖,对 LO2 肝细胞尤为显著^[37];此外,还观察到小鼠血清中 AST 和 ALT 含量显著降低^[37]。脂多糖(LPS)可以直接损伤肝细胞,并且诱导肝脏内氧化应激和脂质过氧化^[38]。Sogut 等^[39]指出,LPS 诱导的肝损伤大鼠补充菊粉后,肝脏中反映氧化应激的指标 ROS、硫代巴比妥酸反应物质(TBARS)、总氧化状态(TOS)、氧化应激指数(OSI)和 MPO 等含量均显著降低。

1.5 对其他类型肝损伤的保护作用

重金属中毒会损伤肝脏,引起肝功能损害、血清转氨酶升高、肝脏纤维化,甚至肝衰竭。镉是常见的重金属,主要在肝脏蓄积并造成毒性损伤^[40]。镉处理的大鼠血清和肝脏中 SOD 含量显著降低,血清 ALT、AST 和 TBIL 含量显著升高,补充菊粉后这些异常情况均得到改善^[41]。另一项研究^[42]指出,向健康动物补充菊粉,其肝脏中镉含量显著降低,并且提高了机体抗氧化能力。说明菊粉一方面能减轻镉中毒带来的肝损伤,另一方面能减少镉在肝脏中的积累。此外,皮下注射氯化汞(HgCl_2)也会导致肝损伤,经菊粉干预后血清中 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、ALT、ALP、AST、TBIL 以及甘油三酯、总胆固醇含量显著降低^[43]。脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON)是一种 B 型镰刀菌毒素,容易污染谷物和谷物食品,长期食用易诱发肝损伤^[44]。DON 诱发的肝损伤表现为转氨酶和炎症因子含量增加,抗氧化酶活性降低。补充菊粉后,大鼠血清 ALT、

AST、ALP、IL-1 α 、TNF- α 含量降低,肝脏中 GSH-Px、SOD 和 CAT 含量升高,同时肝细胞 DNA 断裂率显著降低^[45]。多氯联苯是一类有机污染物,引起的肝损伤以肝细胞变性、坏死及空泡化为特征,还伴有肝脏中 AST、ALT、TBIL 和直接胆红素(DBLL)含量显著升高^[46]。研究^[47]发现,多氯联苯诱导的肝损伤小鼠补充菊粉,小鼠血清中 TNF- α 含量以及趋化因子配体 3(CXCL3)、趋化因子配体 5(CXCL5)mRNA 表达降低,但对血清中 AST 和 ALT 含量无影响。

2 菊粉保护肝脏的作用机制

2.1 减轻肝脏内氧化应激

氧化应激是机体受到某种刺激后,体内原本的氧化还原平衡遭到破坏,造成 ROS 生成速率与抗氧化系统对 ROS 清除速率处于不平衡状态。当氧化应激严重时会造成包括肝脏在内的多个器官出现损伤,甚至氧化应激在肝损伤的发生发展中发挥着至关重要的作用。研究发现,肝损伤小鼠补充菊粉后,小鼠肝脏内胰岛素受体底物 1(IRS1)、蛋白激酶 B(AKT)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)基因表达均显著下降^[10]^[36-37]^[48],肝脏 SOD 和 GSH-Px 含量显著增加^[49]。IRS1/PI3K/AKT 信号通路参与调控氧化应激^[50],菊粉可能通过抑制 IRS1/PI3K/AKT 信号通路,促进抗氧化酶表达,进而增强肝细胞的抗氧化能力。核因子红细胞系 2 相关因子 2(Nrf2)是调控细胞氧化应激的重要转录因子,可诱导细胞内各种抗氧化基因的表达,调节细胞内氧化还原稳态。正常情况下,胞质接头蛋白 1(Keap1)通过泛素化和蛋白酶体降解 Nrf2 而抑制 Nrf2 转录活性。当出现氧化应激时,Nrf2 与 Keap1 解离进入细胞核,在细胞核内与抗氧化反应元件(ARE)结合并启动下游基因表达,如上调血红素加氧酶-1(HO-1)、NQO1、谷氨酸一半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)和谷氨酸一半胱氨酸连接酶调节亚基(GCLM)表达^[51]。其中,HO-1 可减少细胞内 ROS 的产生^[52],GCLC 和 GCLM 可以促进 GSH 合成。研究发现,菊粉可逆转肝损伤引起的 Nrf2 表达下降^[48-49],同时增加 HO-1、NQO1 和 SOD 含量^[53]。由此说明菊粉通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路改善氧化应激,同时减轻氧化应激对肝脏的损伤。Kawasoe 等^[54]提出向肝损伤小鼠喂食菊粉后,小鼠肝脏中乙酰化组蛋白-3、叉头框蛋白 1(FOXO-1)和 HO-1 表达增多。该研究人员还发现补充菊粉后肝脏中乙酰化组蛋白-3 先增加并诱导 FOXO-1 的表达,FOXO-1 参与 HO-1 转录,当 FOXO-1 表达增加后上调 HO-1 的表达。因此,推测菊粉激活了乙酰化组蛋白-3/FOXO-1/HO-1 通路,增强肝脏的抗氧化效果。

整体来看,菊粉通过减轻肝脏内氧化应激保护肝脏,可能机制包括 3 个方面。① 菊粉抑制 IRS1/PI3K/AKT 信

号通路,促进抗氧化酶表达;② 菊粉激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,上调 GCLC、GCLM 和 HO-1 表达,维持肝脏内 GSH 含量,保护肝脏免受过度的氧化应激损伤;③ 菊粉激活乙酰化组蛋白-3/FOXO-1/HO-1 通路,增强肝脏的抗氧化效果。

2.2 调节肝脏内炎症水平

炎症是机体对外界刺激自发产生的一种防御机制,大量释放的炎症因子不可避免地会造成机体损伤。研究^[55]发现,炎症刺激已成为肝损伤最主要的病因。核因子- κ B(NF- κ B)是细胞内重要的转录因子,参与机体的炎症反应。目前,NF- κ B 信号通路与多种疾病的发生发展联系密切^[55]。Toll 样受体 4(TLR4)参与炎症反应,当受到刺激时 TLR4 接收刺激信号,并通过一系列级联反应激活 NF- κ B,被激活的 NF- κ B 将增强 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6 和 IFN- γ 等炎症因子的释放,这些炎症因子将直接造成肝细胞损伤。王振等^[56]发现,肝损伤模型小鼠的肝脏中 NF- κ B 被激活,血浆 IL-6、TNF- α 含量升高。当补充菊粉后,小鼠肝脏中 NF- κ B 表达减少,同时血浆 IL-6 和 TNF- α 含量显著降低。由此说明菊粉抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,发挥抗炎作用,进而减轻肝损伤。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是细胞内的一种蛋白激酶,负责将细胞外的刺激信号传导至细胞核内^[57]。MAPK 信号通路在信号传导和细胞周期调控等方面发挥着重要作用,细胞毒性物质、激素等可通过逐级磷酸化激活 MAPK 信号通路,其中 MAPK/JNK/p38 通路与炎症密切相关^[51]。JNK 和 p38 通过调节炎症反应,维持肝脏抗炎与促炎方面的稳态。Liu 等^[58]发现,肝损伤模型小鼠肝脏中 p38、JNK 表达显著增多,补充菊粉可以抑制 MAPK/JNK/p38 信号通路,减少 p38、ERK、JNK 等表达,减轻炎症反应。另一项研究^[23]指出,肝损伤时大鼠体内腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、沉默信息调节因子 1(SIRT1)和法尼醇 X 受体(FXR)表达减少,血浆 IL-6 含量增加,补充菊粉后大鼠肝脏中 SIRT1、AMPK 和 FXR 含量增加,血浆 IL-6 含量减少。AMPK 可维持细胞能量稳态、调节炎症反应,并促使巨噬细胞从促炎状态向抗炎状态转化;SIRT1 通过抑制多条信号通路,发挥抗炎作用^[59];激活的 AMPK/SIRT1 信号通路可能是改善肝脏炎症的主要途径。FXR 保持肝脏胆汁酸、葡萄糖和脂质的正常代谢,防止炎症损伤的发生,已成为治疗炎症性疾病的分子靶标^[60]。因此,推测菊粉通过激活 AMPK/SIRT1/FXR 信号通路,减轻炎症和肝损伤。Yamaguchi 等^[36]提出菊粉通过短链脂肪酸(SCFA)—过氧化物酶体增殖体激活受体 γ (PPAR γ)—解偶联蛋白 2(UCP2)轴减少肝脏内三磷酸腺苷(ATP)释放,同时减少肝脏 IFN- γ 、TNF- α 含量,降低嘌呤能 P2 受体介导的中性粒细胞浸润,进而减轻肝损伤。当 TGF- β /Smads 信号通

路被激活,可促使 TGF- β 1 和 Smad3 的过度表达加剧肝脏的炎症反应^[61]。Lin 等^[62]提出菊粉可抑制 TGF- β /Smads 信号通路,缓解肝损伤的发生发展,主要依据是肝损伤时 P-Smad2/Smad2、P-Smad3/Smad3、TGF- β 1、Smad4 蛋白表达显著升高,补充菊粉逆转了这些改变。进而充分证实菊粉可通过抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路减轻肝损伤。

通过汇总以上研究,菊粉调节肝脏内炎症水平保护肝脏,可能机制包括 5 个方面。① 菊粉抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,减少促炎因子的释放;② 菊粉抑制 MAPK/JNK/p38 信号通路,减少 p38、ERK、JNK 表达,减轻炎症反应;③ 菊粉激活 AMPK/SIRT1/FXR 信号通路,发挥抗炎作用;④ 菊粉通过 SCFA-PPAR γ -UCP2 轴,降低中性粒细胞浸润,进而减轻肝损伤;⑤ 菊粉抑制 TGF- β /Smads 信号通路,延缓肝损伤。

2.3 阻止肝细胞凋亡

细胞凋亡是细胞的程序性死亡,正常生理状态下细胞凋亡和细胞增殖处于动态平衡。在肝损伤的病理变化过程中,往往伴随着肝细胞凋亡^[63],若肝细胞大量凋亡则会对机体健康产生不利影响,严重时可能造成死亡。B 淋巴细胞瘤-2 基因(*Bcl-2*)家族与细胞凋亡联系密切,主要分为促凋亡基因和抗凋亡基因两种。*Bax* 是常见的促凋亡基因,*Bcl-2* 和 *Bcl-w* 是常见的抗凋亡基因,其中 *Bcl-2* 通过阻断半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)在细胞凋亡中发挥重要作用。Kalantari 等^[11]发现,补充菊粉可以提高肝损伤小鼠肝脏中 *Bcl-2* 的表达,同时降低肝脏中 miR-122 和 caspase-3 的表达。另一项研究^[58]指出,肝损伤小鼠转录激活因子 4(ATF4)和 *Bax* 表达显著增多,*Bcl-2* 表达显著降低,补充菊粉后减轻了这些异常改变。这两项研究表明,菊粉通过增强 *Bcl-2* 表达,抑制 *Bax* 和 caspase-3 表达,进而阻止肝细胞的凋亡。菊粉还能刺激 LO2 肝细胞的增殖^[37],减轻肝细胞内 DNA 的断裂^[45],潜在机制可能是肝损伤时 *Bcl-w* 受到 miR-122 含量升高的抑制,并且 caspase-3 被激活,导致肝细胞存活率降低^[62];当补充菊粉后 miR-122 含量降低、*Bcl-w* 表达增加,抑制了 caspase-3 活性并显著提高肝细胞存活率。PI3K/AKT 信号通路可维持细胞周期的正常运行,即抑制细胞凋亡,促进细胞正常生长和增殖。研究^{[10]36-37}发现,肝损伤小鼠 PI3K/AKT 信号通路被激活,*AKT* 和 *PI3K* 基因表达增加。当向小鼠补充菊粉后,小鼠体内 *AKT* 基因和 *PI3K* 基因表达显著下降。由此说明菊粉通过抑制 PI3K/AKT 信号通路减轻肝细胞凋亡,进而对肝脏起到保护作用。高迁移率族蛋白-1(HMGB-1)可通过 TLR4 作用于肝细胞和巨噬细胞,增强巨噬细胞诱导炎症反应的同时,促进肝细胞凋亡^[54]。Kawasoe 等^[54]发现,菊粉能显著提高细胞活力,降低肝细胞凋亡,并降低 TLR4、HMGB-1、IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 的

表达。由此说明菊粉能通过抑制 HMGB-1 的表达减轻肝细胞的凋亡。

根据现有的研究,菊粉阻止肝细胞凋亡保护肝脏,可能机制包括 4 个方面。① 菊粉调节 Bax/Bcl-2 表达,阻止肝细胞凋亡;② 菊粉调节 miR-122/Bcl-w 表达,减轻肝细胞内 DNA 的断裂,提高肝细胞存活率;③ 菊粉抑制 AMPK/SIRT1/FXR 信号通路,减轻肝细胞凋亡;④ 菊粉抑制 HMGB-1/TLR4 通路,提高细胞活力,缓解肝细胞凋亡。

2.4 基于肠—肝轴调节肠道稳态

肠道与肝脏间的双向联系被称为“肠—肝轴”,肠道将肠源性产物运输至肝脏调节肝脏功能,肝脏通过分泌胆汁酸和其他生物活性介质与肠道相互作用^[64]。多个肝损伤病例中观察到宿主肠道屏障受损和肠道菌群组成改变,反过来加剧了肝脏损伤^[65]。目前,双歧杆菌和乳酸杆菌是肠道内主要的益生菌,能预防感染、维持肝脏正常功能;有害菌则代谢产生 LPS, LPS 通过肠—肝轴转移到肝脏,触发肝脏的炎症反应进而加重肝脏损伤。SCFA 作为肠道菌群的代谢产物,营造出的酸性环境有利于益生菌生长,同时 SCFA 在调节肝损伤方面效果显著^[66]。拟杆菌属、真杆菌属、瘤胃球菌属、梭菌属等是代谢产生短链脂肪酸的主要菌群^[67]。研究发现,补充菊粉可以增加肝损伤小鼠肠道中双歧杆菌和乳酸杆菌丰度^[27,48]以及 SCFA 含量^[34]。与此同时,肝损伤大鼠补充菊粉后肠道紧密连接蛋白 Occludin 和 Claudin-1 表达显著增加,并且肠道内出现优势菌群,包括放线菌门、放线菌纲、双歧杆菌目、放线菌目、双歧杆菌科、双歧杆菌属、链球菌属等^[30]。此外,补充菊粉还能抑制肝损伤小鼠肠道中紧密连接蛋白 ZO-1 表达的降低,显著增加肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌和瘤胃球菌属的丰度^[47]。由此说明菊粉可能通过修复肠黏膜屏障和提高有益菌群丰度,从而减轻肝损伤。另有研究指出,肝损伤小鼠补充菊粉后,肠道内 *Akkermansia* 属和 *Allobaculum* 属丰度显著增加^[36],它们均能在肠道内代谢产生乙酸和丙酸^[68-69]。嗜黏杆菌属 (*Akkermansia muciniphila*) 来源于 *Akkermansia* 属。口服 *A. muciniphila* 可显著缓解 ConA 诱导的急性肝损伤,同时增加肠道紧密连接蛋白 Occludin 和 Tjp-1 的表达,降低血浆中 LPS 含量;口服 *A. muciniphila* 增加了肠道内 *Lachnospiraceae*_UCG-001 丰度,且 *Lachnospiraceae*_UCG-001 丰度与血清 ALT、AST 以及 IL-12 p40 含量均呈负相关^[70]。由此可见,菊粉还可能通过增加肠道内 *A. muciniphila* 丰度,促使 *A. muciniphila* 改善肠黏膜屏障和肠道菌群组成,减轻肝损伤。Kawasoe 等^[54]指出,肝损伤小鼠补充菊粉后肠道内酸性拟杆菌 (*Bacteroides acidifaciens*) 所占比例由原来的 0.6% 增加到 17%,增加的酸性拟杆菌通过改善肝脏内的氮代谢紊乱,从而缓解

肝损伤^[71]。炎症反应会引起肠道内 *Clostridium XIVa* 丰度增加,补充菊粉在提高肝损伤小鼠肠道内乳酸杆菌属、拟杆菌属 (*Bacteroides*)、*Akkermansia* 属和副拟杆菌属 (*Parabacteroides*) 丰度的同时,降低了 *Clostridium XIVa* 的丰度;并且相关性分析显示,乳杆菌属、*Bacteroides* 属、*Akkermansia* 属和 *Parabacteroides* 属丰度与肠道内乙酸含量呈正相关,乳杆菌属和 *Bacteroides* 属丰度与丙酸含量呈正相关,*Bacteroides* 属丰度与丁酸水平呈正相关^[49]。杨小利^{[32]23-25}发现,菊粉可增加肝损伤小鼠肠道内乳球菌丰度,降低 *Parasutterella* 丰度。此外,乳球菌丰度与肝脏内 TNF- α 、IL-6 和 IL-17A 含量呈负相关,与抗炎细胞因子 IL-10 含量呈正相关;*Parasutterella* 丰度与肝脏内 TNF- α 、IL-6 和 IL-17A 含量呈正相关,与抗炎细胞因子 IL-10 含量呈负相关。由此说明部分肠道菌群和肝脏内的炎症指标联系密切,推测菊粉通过调节部分肠道菌群的丰度和降低炎症反应减轻肝损伤。

综上所述,菊粉基于肠—肝轴调节肠道稳态保护肝脏,可能机制包括 2 个方面。① 菊粉增加肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌丰度,提高短链脂肪酸含量,抑制炎症因子的释放,进而减轻炎症反应带来的肝损伤。② 菊粉能够修复肠黏膜屏障,抑制有害菌及其代谢产物通过受损的肠黏膜屏障到达肝脏,同时改善 ALT、AST 和氨含量,从而缓解肝损伤。

3 总结与展望

肝脏是人体代谢、营养运输和排毒解毒的重要器官,对维持机体健康发挥着重要作用^[72]。由于工作节奏加快、不良生活习惯等导致肝损伤人数日益增多,肝损伤通常会引起全身乏力、食欲减退、胆红素代谢异常等情况,影响人们的生活质量。近年来,菊粉保护肝脏的价值正在被不断揭晓,尤其是菊粉具有多种生物活性,可能多途径地减轻肝损伤。文章揭示了菊粉对药物性肝损伤、化学性肝损伤、酒精性肝损伤、免疫性肝损伤以及其他类型肝损伤均表现出显著的保护作用,且菊粉通过减轻肝脏内氧化应激、调节肝脏内炎症水平、阻止肝细胞凋亡、基于肠—肝轴调节肠道稳态等机制改善肝损伤。尽管菊粉在开发成保护肝脏的营养补充剂或新型药物方面显示出巨大潜力,但目前的研究大多局限于动物试验,缺乏大规模的临床试验来验证其保肝效果。未来的研究需要着重开展临床试验,以明确菊粉在实际应用过程中的有效性和安全性。同时,通过宏基因组学、宏转录组学和代谢组学等先进技术,深入探索菊粉缓解肝损伤的作用机制,为菊粉在营养补充和疾病辅助治疗领域的研究与应用提供依据。

参考文献

- [1] BHANJA A, SUTAR P P, MISHRA M. Inulin-A polysaccharide: review on its functional and prebiotic efficacy [J]. Journal of Food Biochemistry, 2022, 46(12): e14386.
- [2] 负航, 鲁苗苗, 张晓文, 等. 菊粉生物活性的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(8): 275-283.
YUN H, LU M M, ZHANG X W, et al. Research progress on biological activities of inulin[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2023, 14(8): 275-283.
- [3] LI L K, LI P, XU L. Assessing the effects of inulin-type fructan intake on body weight, blood glucose, and lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Food Science & Nutrition, 2021, 9(8): 4 598-4 616.
- [4] AKRAM W, GARUD N, JOSHI R. Role of inulin as prebiotics on inflammatory bowel disease[J]. Drug Discoveries & Therapeutics, 2019, 13(1): 1-8.
- [5] 沈琴, 王晓萍, 强磊. 药物引起的肝损伤发病机制研究进展[J]. 药学研究, 2022, 41(9): 595-599.
SHEN Q, WANG X P, QIANG L. Research progress on the pathogenesis of drug-induced liver injury caused by different drugs[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2022, 41(9): 595-599.
- [6] 邓昕雨, 马骁. 肝损伤发生机制及其治疗研究进展[J]. 中药与临床, 2022, 13(5): 118-123, 128.
DENG X Y, MA X. Research progress on the pathogenesis and treatment of liver injury[J]. Pharmacy and Clinics of Chinese Materia Medica, 2022, 13(5): 118-123, 128.
- [7] 张娟, 毛文静, 白庆云. 槲皮素及其衍生物防治肝损伤作用及机制的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(23): 7 348-7 357.
ZHANG J, MAO W J, BAI Q Y. Research progress on quercetin and its derivatives in prevention and treatment of liver injury[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2021, 52(23): 7 348-7 357.
- [8] 郑荣耀, 李婷婷. 中药治疗肝损伤的药理研究进展[J]. 药学研究, 2020, 39(5): 281-283, 303.
ZHENG R R, LI T T. Research progress of the hepatoprotective effect and mechanism of Chinese medicine on liver injury[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2020, 39(5): 281-283, 303.
- [9] ALI A, JEHangIR A, AYUB F. Hepatoprotective effect of aqueous extract of *Chichorium intybus* roots on isoniazid induced hepatotoxicity[J]. Journal of Islamic International Medical College, 2016, 11(3): 99-102.
- [10] 李月. 干酪乳杆菌与菊粉补充对抗结核药物诱导小鼠肝损伤的改善效果及机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2023.
LI Y. Improvement effect and mechanism of *Lactobacillus casei* and inulin supplementation against anti-tuberculosis drug-induced liver injury in mice[D]. Qingdao: Qingdao University, 2023.
- [11] KALANTARI H, ASADMASJEDI N, ABYAZ M R, et al. Protective effect of inulin on methotrexate- induced liver toxicity in mice[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 110: 943-950.
- [12] STARKEY LEWIS P J, DEAR J, PLATT V, et al. Circulating microRNAs as potential markers of human drug-induced liver injury[J]. Hepatology, 2011, 54(5): 1 767-1 776.
- [13] BALA S S, PETRASEK J, MUNDKUR S, et al. Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases[J]. Hepatology, 2012, 56(5): 1 946-1 957.
- [14] 王晓杰. 菊苣多糖抗 APAP 所致小鼠肝损伤研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆农业大学, 2021: 33-36.
WANG X J. Effect of *Cichorium intybus* polysaccharide on APAP induced liver injury in mice[D]. Urumqi: Xinjiang Agricultural University, 2021: 33-36.
- [15] YANG Q L, YANG F, TANG X W, et al. Chlorpromazine-induced perturbations of bile acids and free fatty acids in cholestatic liver injury prevented by the Chinese herbal compound Yin-Chen-Hao-Tang[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2015, 15: 122.
- [16] ABDEL-WAHHAB M A, EID N I, AHMED L A, et al. Inulin nanoparticles and silymarin counteract chlorpromazine-induced injury in the liver and kidney of rats[J]. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2017, 7(8): 104-115.
- [17] HASSAN H A, YOUSEF M I. Ameliorating effect of chicory (*Cichorium intybus* L.)-supplemented diet against nitrosamine precursors-induced liver injury and oxidative stress in male rats [J]. Food and Chemical Toxicology, 2010, 48(8/9): 2 163-2 169.
- [18] STARCKX S, BATHEJA A, VERHEYEN G R, et al. Evaluation of miR-122 and other biomarkers in distinct acute liver injury in rats[J]. Toxicologic Pathology, 2013, 41(5): 795-804.
- [19] SUGATANI J, WADA T, OSABE M, et al. Dietary inulin alleviates hepatic steatosis and xenobiotics-induced liver injury in rats fed a high-fat and high-sucrose diet: association with the suppression of hepatic cytochrome P450 and hepatocyte nuclear factor 4alpha expression[J]. Drug Metabolism and Disposition, 2006, 34(10): 1 677-1 687.
- [20] LIU J, LU J F, WEN X Y, et al. Antioxidant and protective effect of inulin and catechin grafted inulin against CCl₄-induced liver injury[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2015, 72: 1 479-1 484.
- [21] CORRÊA-FERREIRA M L, VERDAN M H, DOS REIS LÍVERO F A, et al. Inulin-type fructan and infusion of *Artemisia vulgaris* protect the liver against carbon tetrachloride-induced liver injury[J]. Phytomedicine, 2017, 24:

- 68-76.
- [22] CHAVES P F P, ADAMI E R, ACCO A, et al. Chemical characterization of polysaccharides from *Baccharis trimera* (Less.) DC. infusion and its hepatoprotective effects[J]. Food Research International, 2020, 136: 109510.
- [23] SUGIYAMA K, HE P M, WADA S, et al. Teas and other beverages suppress D-galactosamine-induced liver injury in rats 1[J]. The Journal of Nutrition, 1999, 129(7): 1 361-1 367.
- [24] 张宵月, 肖静, 徐苗苗, 等. PFOS 致大鼠肝毒性及其作用机制研究[J]. 生态毒理学报, 2018, 13(6): 226-233.
- ZHANG X Y, XIAO J, XU M M, et al. The mechanism of PFOS inducing liver toxicity in rats[J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2018, 13(6): 226-233.
- [25] PÉREZ F, NADAL M, NAVARRO-ORTEGA A, et al. Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues [J]. Environment International, 2013, 59: 354-362.
- [26] QAZI M R, ABEDI M R, NELSON B D, et al. Dietary exposure to perfluorooctanoate or perfluorooctane sulfonate induces hypertrophy in centrilobular hepatocytes and alters the hepatic immune status in mice[J]. International Immunopharmacology, 2010, 10(11): 1 420-1 427.
- [27] DENG P, DURHAM J, LIU J P, et al. Metabolomic, lipidomic, transcriptomic, and metagenomic analyses in mice exposed to PFOS and fed soluble and insoluble dietary fibers[J]. Environmental Health Perspectives, 2022, 130(11): 117003.
- [28] KESHK W A, SOLIMAN N A, ALI D A, et al. Mechanistic evaluation of AMPK/SIRT1/FXR signaling axis, inflammation, and redox status in thioacetamide-induced liver cirrhosis: the role of *Cichorium intybus* linn (chicory) - supplemented diet[J]. Journal of Food Biochemistry, 2019, 43 (8): e12938.
- [29] 孟巍, 余良主, 王利. 大鼠酒精性肝损伤模型的建立[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(10): 1 364-1 367, 1 371.
- MENG W, YU L Z, WANG L. Establishment of alcohol-induced liver injury model in rats[J]. Journal of Hainan Medical University, 2012, 18(10): 1 364-1 367, 1 371.
- [30] CHEN Y H, CHIU W C, XIAO Q, et al. Synbiotics alleviate hepatic damage, intestinal injury and muscular beclin-1 elevation in rats after chronic ethanol administration[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(22): 12547.
- [31] 刘家奇, 邵宛芳, 黄业伟, 等. 普洱茶(熟茶)茶粉、黑茶茶粉、六堡茶对非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞 CYP2E1 表达的影响[J]. 胃肠病学, 2013, 18(7): 411-415.
- LIU J Q, SHAO W F, HUANG Y W, et al. Effect of fermented Pu-erh tea powder, dark tea powder and liupu tea on hepatocytic CYP2E1 expression in rats with experimental nonalcoholic fatty liver[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2013, 18(7): 411-415.
- [32] 杨小利. 菊粉对酒精性肝病小鼠的作用及机制的初步研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2019.
- YANG X L. Preliminary study on the effect and mechanism of inulin on alcoholic liver disease in mice[D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2019.
- [33] 王振. 菊粉经短链脂肪酸调节巨噬细胞极化对酒精性肝病的抗炎作用研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2020: 19.
- WANG Z. The anti-inflammatory effect of inulin on the alcoholic liver disease by short-chain fatty acids regulating macrophage polarization[D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2020: 19.
- [34] AKINLUYI E T, EDEM E E, DAKORU K M, et al. Psychobiotic interventions attenuate chronic alcohol use-mediated exacerbation of posttraumatic stress disorder in rats: the role of gut-liver axis response[J]. Journal of Complementary & Integrative Medicine, 2022, 20(1): 92-105.
- [35] 李红, 于慧杰, 盛国光. 刀豆蛋白 A 诱导的 C57BL/6J 小鼠急性免疫性肝损伤模型的研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(2): 93-95.
- LI H, YU H J, SHENG G G. Research of acute immunological liver injury models in C57BL/6J mice induced by ConA[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2016, 26(2): 93-95.
- [36] YAMAGUCHI A, TERATANI T, CHU P S, et al. Hepatic adenosine triphosphate reduction through the short-chain fatty acids-peroxisome proliferator-activated receptor γ -uncoupling protein 2 axis alleviates immune-mediated acute hepatitis in inulin-supplemented mice[J]. Hepatology Communications, 2021, 5(9): 1 555-1 570.
- [37] XU H L, LIU L L, CHEN Y X, et al. The chemical character of polysaccharides from processed *Morindae officinalis* and their effects on anti-liver damage[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 141: 410-421.
- [38] 陈奕颖, 张楠, 田圆, 等. 植物乳杆菌 Lp2 对脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国食品学报, 2022, 22(8): 91-100.
- CHEN Y Y, ZHANG N, TIAN Y, et al. Protective effect of *Lactobacillus plantarum* Lp2 on acute liver injury induced by LPS in mice[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2022, 22(8): 91-100.
- [39] SOGUT I, KAR F, TANRIKULU-KUCUK S, et al. The comparative effects of inulin and *Bacillus clausii* on LPS-induced endotoxemic rat liver[J]. Journal of Investigative Surgery, 2022, 35(6): 1 322-1 328.
- [40] 罗通旺, 吴亚, 王书杰, 等. 镉致肝损伤机制及硒拮抗镉肝毒性的研究进展[J]. 畜牧兽医学报, 2024, 55(4): 1 456-1 466.
- LUO T W, WU Y, WANG S J, et al. Research progress on the

- mechanism of cadmium induced liver damage and selenium antagonizing cadmium hepatotoxicity[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2024, 55(4): 1 456-1 466.
- [41] JAFARPOUR D, SHEKARFOROUSH S S, GHASARI H R, et al. Protective effects of synbiotic diets of *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus plantarum* and inulin against acute cadmium toxicity in rats[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 17(1): 291.
- [42] LEPCZYŃSKI A, HEROSIMCZYK A, BARSZCZ M, et al. Diet supplemented either with dried chicory root or chicory inulin significantly influence kidney and liver mineral content and antioxidative capacity in growing pigs[J]. *Animal*, 2021, 15 (2): 100129.
- [43] KREPKOVA L V, BABENKO A N, LEMYASEVA S V, et al. Modulation of hepatic functions by chicory (*Cichorium intybus* L.) extract: preclinical study in rats[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(10): 1 471.
- [44] 杨俊花, 刘峰良, 刘丹, 等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON)致 BALB/c 小鼠的急性、亚急性和免疫毒性研究[J]. *上海农业学报*, 2015, 31(3): 12-18.
- YANG J H, LIU F L, LIU D, et al. Study on acute, subacute and immune toxicity induced by deoxynivalenol in BALB/c mice[J]. *Acta Agriculturae Shanghai*, 2015, 31(3): 12-18.
- [45] ABDEL-WAHAB M A, EL-NEKEETY A A, SALMAN A S, et al. Protective capabilities of silymarin and inulin nanoparticles against hepatic oxidative stress, genotoxicity and cytotoxicity of Deoxynivalenol in rats[J]. *Toxicon*, 2018, 142: 1-13.
- [46] 史智勇, 董菊子, 马慧, 等. 多氯联苯对大鼠肝脏结构及功能的影响[J]. *癌变·畸变·突变*, 2008, 20(3): 224-226.
- SHI Z Y, DONG J Z, MA H, et al. Effects of polychlorinated biphenyl on structure and function of rat liver[J]. *Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis*, 2008, 20(3): 224-226.
- [47] SU H, LIU J, WU G, et al. Homeostasis of gut microbiota protects against polychlorinated biphenyl 126-induced metabolic dysfunction in liver of mice[J]. *Science of The Total Environment*, 2020, 720: 137597.
- [48] DU H P, ZHAO A Q, WANG Q, et al. Supplementation of inulin with various degree of polymerization ameliorates liver injury and gut microbiota dysbiosis in high fat-fed obese mice [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(3): 779-787.
- [49] 王琦. 长短链菊粉对高脂饮食诱导的小鼠肝损伤和肠道菌群紊乱的改善作用及其作用机制研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2020: 22-23.
- WANG Q. Study on the improvement effect and mechanism of long and short chain inulin on high-fat diet induced liver injury and intestinal microbiota disorder in mice[D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2020: 22-23.
- [50] 朱永丽, 仇正英, 何晓蓓, 等. 基于 PI3K/Akt 途径探讨溃疡性结肠炎发病机制及中药干预作用研究进展[J]. *中医药学报*, 2024, 52(8): 102-109.
- ZHU Y L, QIU Z Y, HE X B, et al. Research progress on pathogenesis and intervention effect of Chinese herbal medicine of ulcerative colitis based on PI3K/Akt pathway[J]. *Acta Chinese Medicine and Pharmacology*, 2024, 52(8): 102-109.
- [51] 付冉, 李日, 王小楠, 等. 五味子对肝损伤的保护作用及其分子机制研究进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(6): 761-763, 768.
- FU R, LI R, WANG X N, et al. Research progress of protect effect of *Schisandra chinensis* on liver injury and its molecular mechanism[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2021, 21(6): 761-763, 768.
- [52] 钟瑾, 蒋立文, 覃思, 等. 槲皮素对化学性肝损伤保护机制的研究及应用进展[J]. *中国食物与营养*, 2019, 25(9): 65-70.
- ZHONG J, JIANG L W, QIN S, et al. Research and application progress in the protective mechanism of quercetin on chemical liver injury[J]. *Food and Nutrition in China*, 2019, 25(9): 65-70.
- [53] 王天一. 乳杆菌 T3 对高脂 NAFLD 小鼠氧化应激及肠-肝轴作用机制研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2020: 47-49.
- WANG T Y. Effects of *Lactobacillus* T3 on oxidative stress and gut-liver axis in mice of NAFLD with high-fat dietary[D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2020: 47-49.
- [54] KAWASOE J, UCHIDA Y, KAWAMOTO H, et al. Propionic acid, induced in gut by an inulin diet, suppresses inflammation and ameliorates liver ischemia and reperfusion injury in mice [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 862503.
- [55] 杨浩, 金三俊, 庞倩, 等. 白藜芦醇对畜禽常见肝损伤保护机制及应用的研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2020, 47(11): 3 528-3 535.
- YANG H, JIN S J, PANG Q, et al. Research progress on the protective mechanism and application of resveratrol to common liver injury in livestock and poultry[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2020, 47(11): 3 528-3 535.
- [56] 王振, 张晓霞, 杨小利, 等. 菊粉对酒精性肝病小鼠肝组织 NF- κ B 及血浆炎症因子 IL-6、TNF- α 的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2019, 41(9): 877-881.
- WANG Z, ZHANG X X, YANG X L, et al. Effect of inulin on NF- κ B and plasma inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α in liver tissue of mice with alcoholic liver disease[J]. *Journal of Ningxia Medical University*, 2019, 41(9): 877-881.
- [57] 张文军, 李荣山. p38 丝裂原活化蛋白激酶通路及其研究进展[J]. *医学综述*, 2007, 13(9): 663-665.

- ZHANG W J, LI R S. Mitogen activated protein kinase pathway and its research progress[J]. Medical Recapitulate, 2007, 13(9): 663-665.
- [58] LIU W, ZHANG L Z, WEI X, et al. Structural characterization of an inulin neoseries-type fructan from *Ophiopogonis Radix* and the therapeutic effect on liver fibrosis *in vivo*[J]. Carbohydrate Polymers, 2024, 327: 121659.
- [59] 杨钊, 闫阮玉, 吴洪雨, 等. 虫草菌丝调节 AMPK/SirT1 信号通路对四氯化碳诱导肝纤维化小鼠的作用[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(5): 630-637.
- YANG Z, YAN R Y, WU H Y, et al. Effects of cultured mycelium *Cordyceps sinensis* on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis mice by regulating AMPK/SirT1 signaling pathway[J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2024, 32(5): 630-637.
- [60] 陶俊贤, 冯文焕. 肠道胆汁酸受体与糖脂代谢及肠肝疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(18): 3 565-3 569.
- TAO J X, FENG W H. Research progress of intestinal farnesoid X receptor in glycolipid metabolism and enterohepatic diseases[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(18): 3 565-3 569.
- [61] 苏林洁, 吕博, 马斌, 等. 毛菊苣正丁醇萃取物中母菊素含量测定及其对大鼠肝纤维化保护作用[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(9): 1 731-1 739.
- SU L J, LV B, MA B, et al. Determination of content of matricin extracted from *Cichorium glandulosum* Boiss et Huet with n-butanol and its protective effect on hepatic fibrosis in rats[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2023, 39(9): 1 731-1 739.
- [62] LIN C J, GONG H Y, TSENG H C, et al. *Mir-122* targets an anti-apoptotic gene, *Bcl-w*, in human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008, 375(3): 315-320.
- [63] 周伟, 沈薇. 肝细胞增殖、凋亡与肝纤维化关系的实验研究[J]. 重庆医学, 2007, 36(11): 1 062-1 064.
- ZHOU W, SHEN W. Relationship between hepatocyte proliferation, apoptosis and advancing of liver fibrosis[J]. Chongqing Medicine, 2007, 36(11): 1 062-1 064.
- [64] 张烁, 纪冰, 杨丽, 等. 肠—肝轴在酒精性肝病中的作用机制研究进展[J]. 中华消化杂志, 2024, 44(5): 349-353.
- ZHANG S, JI B, YANG L, et al. Research progress on the mechanism of the gut liver axis in alcoholic liver disease[J]. Chinese Journal of Digestion, 2024, 44(5): 349-353.
- [65] TILG H, ADOLPH T E, TRAUNER M. Gut-liver axis: pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metabolism, 2022, 34(11): 1 700-1 718.
- [66] 金倩倩, 廖书生, 秦越, 等. 短链脂肪酸调节慢性肝病发病与转归的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(3): 268-272.
- JIN Q Q, LIAO S S, QIN Y, et al. Research progress in the regulation of pathogenesis and the transformation of chronic liver disease by short-chain fatty acids[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2024, 32(3): 268-272.
- [67] 刘松珍, 张雁, 张名位, 等. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展[J]. 广东农业科学, 2013, 40(11): 99-103.
- LIU S Z, ZHANG Y, ZHANG M W, et al. Research progress on producing mechanism and physiological functions of intestinal short chain fatty acids[J]. Guangdong Agricultural Sciences, 2013, 40(11): 99-103.
- [68] SHI H D, LI X Z, HOU C, et al. Effects of pomegranate peel polyphenols combined with inulin on gut microbiota and serum metabolites of high-fat-induced obesity rats[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(14): 5 733-5 744.
- [69] 赵宏慧, 王玉栋. 益生菌 *Akkermansia muciniphila* 在肿瘤发生发展及治疗中的作用[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(4): 408-412.
- ZHAO H H, WANG Y D. Research progress on role of probiotic *Akkermansia muciniphila* in oncogenesis, development and treatment of tumor[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2023, 50(4): 408-412.
- [70] WU W R, LV L X, SHI D, et al. Protective effect of *Akkermansia muciniphila* against immune-mediated liver injury in a mouse model[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1 804.
- [71] SHEN H Y, ZHOU L L, ZHANG H, et al. Dietary fiber alleviates alcoholic liver injury via *Bacteroides acidifaciens* and subsequent ammonia detoxification[J]. Cell Host & Microbe, 2024, 32(8): 1 331-1 346.
- [72] 朱琪, 曾立, 张运良. 药膳中芦丁的吸收利用与护肝健康功效研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(11): 3 480-3 486.
- ZHU Q, ZENG L, ZHANG Y L. Research progress on the absorption and utilization of rutin in medicinal diet and its effects of protecting liver and health[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2022, 13(11): 3 480-3 486.