

基于 16S rDNA 测序研究白酒对大鼠肠道菌群的影响

梁金辉¹, 陈文迪², 吴翠芳¹, 刘玉婷², 陆 玮¹, 智楠楠²,
刘国英¹, 桂双英^{2,4}, 刘青阳¹, 梁 娟^{*2,3}

(1. 安徽古井贡酒股份有限公司, 安徽 亳州 236800; 2. 安徽中医药大学 药学院, 安徽 合肥 230012; 3. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012; 4. 药物制剂技术与应用安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012)

摘要: 为探究浓香型白酒对 SD 大鼠肠道微生态的影响, 通过连续 8 周灌胃适当剂量乙醇, 建立 SD 大鼠慢性酒精性肝损伤模型, 同时, 灌胃相同剂量的白酒, 考察白酒和乙醇对 SD 大鼠血脂、肝脏指标的影响及造成的肠道菌群变化。结果显示, 连续 8 周灌胃乙醇造成 SD 大鼠一定程度的酒精性肝损伤, 而白酒组的肝损伤程度显著低于乙醇组。多样性分析表明乙醇组 SD 大鼠肠道菌群丰富度和多样性降低, 而白酒的摄入可以回调这种现象。菌群结构分析表明乙醇干预和白酒干预之间存在显著差异, 其中白酒干预组物种组成与对照组更加接近。差异性分析筛选出白酒组和乙醇组的 3 个潜在差异微生物标志物, 分别为 *g_Eubacterium_ruminantium_group*、*g_U29-B03* 和 *g_unclassified_f_Oscillospiraceae*。该研究结果表明白酒可能通过调节肠道微生态来减轻乙醇诱导的轻度肝损伤。

关键词: 16S rDNA 测序; 白酒; 酒精性肝损伤; 肠道菌群; 大鼠肠道

中图分类号: TS 261 文章编号: 1673-1689(2023)12-0098-08 DOI: 10.12441/spyswjs.20211104004

Effect of Baijiu on Gut Microbiota of Rats Using 16S rDNA Sequencing

LIANG Jinhui¹, CHEN Wendi², WU Cuifang¹, LIU Yuting², LU Wei¹, ZHI Nannan²,
LIU Guoying¹, GUI Shuangying^{2,4}, LIU Qingyang¹, LIANG Juan^{*2,3}

(1. Anhui Gujing Gongjiu Co., Ltd., Bozhou 236800, China; 2. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 3. Anhui Province Key Laboratory of Chinese Medicinal Formula, Hefei 230012, China; 4. Anhui Province Key Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology and Application, Hefei 230012, China)

Abstract: This study was conducted to investigate the effects of Nongxiangxing Baijiu on the gut microbiota in SD rats. A SD rat model of chronic alcoholic-induced liver injury was established by intragastrically administering with appropriate doses of ethanol for 8 weeks. At the same time, an equivalent dose of Baijiu was administered intragastrically to investigate the effects of Baijiu and ethanol on blood lipids and liver indicators of SD rats, and the changes in gut microbiota. The results showed that the intragastric administration of ethanol for 8 consecutive weeks caused a certain degree of alcoholic liver injury to SD rats, while the severity of liver damage was significantly lower

收稿日期: 2021-11-04 修回日期: 2022-01-16

基金项目: 中国白酒健康研究院产学研项目(2019hz014); 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2020A0434)。

* 通信作者: 梁 娟(1983—), 女, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事食品中健康因子作用机制研究。E-mail: Ljuan1875@ahtcm.edu.cn

in the Baijiu group compared to the ethanol group. The diversity analysis revealed that the ethanol intervention resulted in decreased abundance and diversity of the gut microbiota of SD rats, while the intake of Baijiu could reverse this phenomenon. Moreover, the analysis of microbial community structure demonstrated significant differences between the ethanol and Baijiu interventions, with the species composition in the Baijiu intervention group being closer to that of the control group. Three potential differential microbial biomarkers in the Baijiu and ethanol groups were identified by difference analysis, which were *g_Eubacterium_ruminantium_group*, *g_U29-B03* and *g_unclassified_f_Oscillospiraceae*. These results indicate that Baijiu may alleviate the mild ethanol-induced liver injury by regulating the gut microbiota.

Keywords: 16S rDNA sequencing identification, Baijiu, alcoholic liver injury, gut microbiota, rat intestine

中国白酒是采用独特的固态发酵技术生产的蒸馏酒,也是含微量成分种类最多、数量最大的蒸馏酒。现有研究表明在白酒中已检测到近2000种微量化合物,这些微量化合物中含有很多有益健康的功能因子,如酚类、酸类、吡嗪类、含硫化合物、萜烯类、酯类、呋喃类、肽类、氨基酸、矿物质和维生素等,这些功能因子具有促进乙醇代谢、提高饮酒后舒适度、抑菌和灭菌、抗氧化、抗炎、抗癌、预防以及治疗心血管疾病、保护肝脏等功效^[1-2]。

慢性酒精性肝病是长期大剂量饮酒引起的肝脏损伤,是世界上最常见的肝病之一^[3-4]。不过Ronksley等基于文献研究发现,每天2.5~14.9 g的乙醇摄入量可使心血管疾病的发生率下降14%~25%^[5]。Fang等研究发现与食用乙醇相比,灌胃相同剂量的酱香型白酒对小鼠的肝损伤程度显著降低^[6]。Kanuri等发现适量摄入乙醇可以通过sirtuin-1瘦素依赖信号通路缓解非酒精性脂肪肝的发生^[7]。

肠道菌群是人体最大的微生态系统,在调控能量代谢、维持肠道健康、调节免疫功能等方面发挥重要作用,肠道菌群失调与多种慢性肝病的发生紧密相关,如慢性乙肝、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、肝硬化、肝癌等^[8-10]。肠道菌群被认为是影响酒精性肝损伤严重程度的关键因素,机体长期摄入乙醇后,乙醇及其代谢物会改变肠道菌群组成、破坏肠道上皮细胞、增加肠道内源性毒素和通透性、降低肠道短链脂肪酸水平、导致细菌位移等,通过多种方式使肠道菌群发生紊乱,从而引起机体免疫应答,诱导肝脏产生促炎症因子,引起酒精性肝病的发生。益生菌或益生元可以调节肠道菌群紊乱,有

效改善酒精性肝病的临床指征,所以通过补充益生菌或益生元调节肠道菌群紊乱可能会成为临床治疗酒精性肝病比较有效的手段^[11-12]。通过16S rDNA技术对灌胃相同剂量乙醇和白酒的大鼠粪便肠道菌群进行测序,通过生物信息学分析白酒和乙醇对大鼠肠道微生态调节造成的差异,以期白酒的发展提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

清洁级SD健康雄性SPF级大鼠(50只,6~8周龄,体质量180~220 g):朋悦实验动物有限公司提供。实验用酒(乙醇体积分数50%)、体积分数75%乙醇(使用前用纯水稀释成体积分数50%):河南鑫河阳酒精有限公司;生理盐水:购于光大药房;40 g/L多聚甲醛:生工生物工程(上海)股份有限公司;DNA抽提试剂盒:Qiagen公司;琼脂糖:西班牙Biowest公司;双蒸水为作者所在实验室自制;其他试剂购于国药集团。

1.2 仪器与设备

MY-20手持式组织研磨器:上海净信实业发展有限公司;CD225D型分析天平:德国Sartorius公司;超纯水系统:美国Millipore公司;CKX41型倒置显微镜:日本Olympus公司;Eppendorf 5424R高速台式冷冻离心机:德国Eppendorf公司;TSE320超低温冰箱、NanoDrop2000超微量分光光度计:Thermo Fisher Scientific公司;Illumina Miseq测序仪:Illumina公司;7600型全自动生化分析仪:日本Hitachi公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物饲养及分组 SD 大鼠在实验室条件下(温度 20~25 °C,相对湿度(55±10)%,每日光照及黑暗各 12 h,24 h 自由饮食)适应性喂养 1 周,无不良反应,饮食正常,体质量、体温、皮毛、大小便及活动正常者即纳入实验。将 SD 大鼠按体质量随机等分为 3 组,分别为白酒组、乙醇组和对照组,每组 6 只。白酒组按 3 mL/(kg·d)灌胃浓香型白酒(乙醇体积分数 50%),乙醇组按 3 mL/(kg·d)灌胃体积分数 50%乙醇,对照组大鼠灌胃等剂量的纯水。每天灌胃 1 次,连续灌胃 8 周。动物实验的实施参照安徽中医药大学动物实验伦理委员会规定进行(动物伦理编号:AHUCM-rats-2020020)。

1.3.2 动物样本的采集 大鼠于第 8 周末置于代谢笼中,禁食不禁水 24 h,冻存管接取动物粪便,立即置于液氮中速冻,后转移至-80 °C冰箱保存,使用前缓慢恢复至室温备用。取完粪便的大鼠用 10 g/L 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后,进行腹主动脉取血,血液在 4 °C 静置 1~2 h,并在 4 °C 以 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,置于-80 °C 保存,使用前缓慢恢复至室温备用。取大鼠肝脏,将新鲜肝脏组织固定于 40 g/L 多聚甲醛溶液中备用。

1.3.3 血脂指标的测定 采用全自动生化分析仪测定血清中总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平。

1.3.4 肝脏组织染色 将用 40 g/L 多聚甲醛固定的肝脏组织进行蜡块包埋后切成 3~5 μm 薄片,切片经二甲苯脱蜡,不同体积分数的乙醇浸泡后,经蒸馏水转入苏木精-伊红(HE)染色液进行染色,再经乙醇脱水,二甲苯浸泡。加中性树胶,再加盖玻片封固。光学显微镜观察肝细胞形态学改变和肝脏脂滴聚集情况。

1.3.5 16S rDNA 高通量测序 使用粪便基因组 DNA 提取试剂盒提取 SD 大鼠粪便样品中肠道微生物的 DNA,对得到的 DNA 样本使用核酸分析仪进行定量分析,并通过 10 g/L 的琼脂糖凝胶电泳检测。DNA 质量浓度大于 50 mg/L 且有清晰的条带为符合测序要求的样品。将样品送至上海昂普生物科技有限公司进行细菌 16S rDNA 的 V3-V4 可变区分析。主要实验过程如下:PCR 采用 TransStart Fastpfu DNA 聚合酶(TransGen,AP221-02),每个样本 3 个重复,将同一样本的 PCR 产物混合后用

20 g/L 琼脂糖凝胶电泳检测,使用 AxyPrep DNA 凝胶回收试剂盒切胶回收 PCR 产物。构建 MiSeq PE 文库,采用 Illumina MiSeq 平台进行测序。

1.3.6 数据统计分析 将 Illumina MiSeq 测序得到的原始数据进行质量对照,得到有效数据。使用 QIIME 分析流程中 pick_open_reference 方式进行 OTU 聚类分析,聚类算法使用 Uclust。数据库使用 Greengenes 2013-08 release (<http://greengenes.lbl.gov/Download/>) 版本。基于相似性阈值 97% 进行 OTU 聚类分析,对 OTU 序列进行物种注释。基于 QIIME v1.8.0 分析模块进行 alpha 和 beta 多样性分析。利用 Mothur 软件和 R 语言工具依据 alpha 多样性指数画出稀释性曲线,基于 Unweighted Unifrac 距离矩阵,使用 R 语言工具分别绘制 PCoA 分析图。使用 QIIME v1.8.0 中 rdp_classifier v2.2 算法进行分类学分析,将每一条典型序列都与 Greengenes 2013-08 release (<http://greengenes.lbl.gov/Download/>) 数据库进行比对,找出与其最相近且可信度达 80% 以上的种属信息,以获得每个 OTU 的分类学信息,进行物种注释,绘制各分类水平上的相对丰度聚类堆叠图。使用 non-parametric factorial Kruskal-Wallis (KW) sum-rank test (非参数因子克鲁斯卡尔-沃利斯秩和检验)对具有显著丰度差异特征的类群进行显著性差异分析,根据 LDA 值分布柱状图和进化分支图进行 LEfSe 多级物种差异判别分析。

2 结果与分析

2.1 白酒对大鼠血清生化和肝脏指标的影响

表 1 显示了白酒对 SD 大鼠血脂指标的影响,与对照组相比,乙醇组 SD 大鼠的 TC、TG 和 LDL-C 水平显著升高($P<0.05$)。与乙醇组相比,白酒组大鼠的 TC、TG 和 LDL-C 水平显著降低($P<0.05$),说明白酒对乙醇引起的血脂异常有一定的改善作用。刘银等通过给 SD 大鼠灌胃 2 种浓香型白酒发现,其中一种酒样的低、中剂量组存在 TG、LDL-C 水平降低、HDL-C 水平升高的趋势,提示适量饮酒可能存在改善血脂的作用,并可以升高脂肪分解关键酶 ATGL、HSL 及 ACO 水平,降低脂肪合成关键酶 FAS 和 DGAT 水平,从而改善脂代谢^[13]。这和本研究中发现的摄入白酒可以减轻乙醇造成的脂代谢紊乱具有相似性。肝脏组织病理学研究发现,对照组大鼠的肝脏结构正常(见图 1(a)),乙醇组大鼠的肝脏组

织出现较明显的炎性浸润和脂肪空泡(见图 1(b)),而白酒组的炎性浸润则显著减少(见图 1(c))。说明白酒在一定程度上能抑制乙醇引起的酒精性肝损

伤。由于白酒中含有丰富的微量化合物,这些微量化合物中包含丰富的功能因子,白酒对肝损伤的减轻可能与这些功能因子的作用密切相关。

表 1 白酒对 SD 大鼠血脂指标的影响

Table 1 Effect of Baijiu on blood lipids in SD rats

组别	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)
对照组	1.872±0.191 ^c	0.271±0.037 ^b	0.871±0.085	0.645±0.095 ^b
乙醇组	2.374±0.193 ^a	0.351±0.026 ^a	0.757±0.141	0.945±0.072 ^a
白酒组	1.982±0.167 ^b	0.323±0.023 ^b	0.861±0.073	0.741±0.073 ^b

注:同一列不同字母代表差异显著($P<0.05$)。

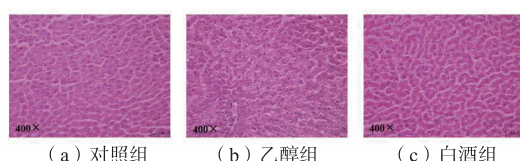


图 1 肝脏组织的 HE 染色

Fig. 1 HE staining of liver tissue

表 2 大鼠粪便样本高通量测序数据

Table 2 Statistics of high flux sequencing data of rat fecal samples

样本	序列数	读数	平均测序长度/bp	最小测序长度/bp	最大测序长度/bp	Q20/%	Q30/%
对照组-1	68 866	28 819 846	418.491 650	231	432	97.30	92.48
对照组-2	63 142	29 571 479	468.332 948	283	524	98.62	94.97
对照组-3	91 648	41 851 750	456.657 538	57	475	97.80	93.68
乙醇组-1	67 320	28 327 131	420.783 289	232	510	97.62	92.72
乙醇组-2	57 286	26 825 770	468.277 939	304	488	97.41	94.01
乙醇组-3	98 254	45 311 424	461.166 202	86	483	97.73	93.69
白酒组-1	71 777	29 900 424	416.573 889	232	464	96.27	91.27
白酒组-2	69 429	32 686 444	470.789 497	283	592	97.74	94.29
白酒组-3	95 270	43 689 517	458.586 302	84	478	97.82	93.81

2.2.2 OTU 分析 按照相似度 97%对序列进行划分,所有高质量序列可归类为 2 456 个 OTUs,其中对照组 1 555 个 OTUs,乙醇组 1 213 个 OTUs,白酒组 1 620 个 OTUs(见图 2)。初步说明乙醇的摄入使 SD 大鼠肠道菌群发生改变且丰度降低,而白酒的摄入可以改变这种现象,使肠道菌群丰度增加。

2.2.3 alpha 多样性分析 alpha 多样性通常利用物种丰富度与均匀度两个重要参数来评估。采用 Chao1、ACE、Shannon 和 Simpson 指数表征大鼠肠道菌群的多样性。Chao1 指数和 ACE 指数主要表征样本的物种丰富度信息,二者值越高,菌群的丰富度越高。Shannon 指数和 Simpson 指数主要表征样本的物种多样性信息,Shannon 指数越大,Simpson 指数

2.2 白酒对 SD 大鼠肠道菌群的影响

2.2.1 数据质量分析 利用高通量测序技术对粪便菌群进行检测,一共从样本中获得 682 992 条高质量序列,平均每个样品 75 888 条序列,其中最少 63 142 条序列,最多 98 254 条序列。样本平均序列长度集中分布于 401~500 bp。所有样本的 Q20 高于 95%,Q30 高于 90%,说明测序准确度足够(见表 2)。

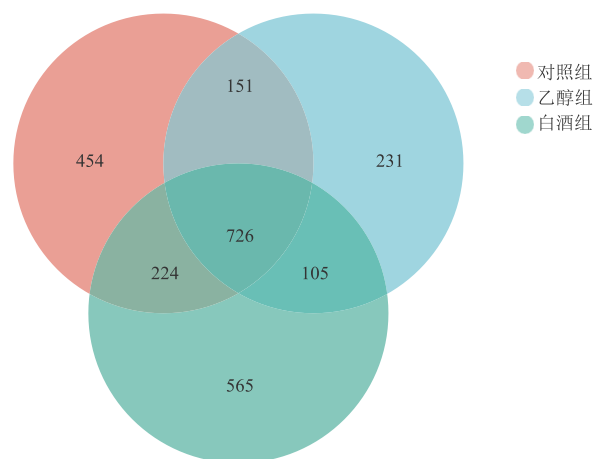


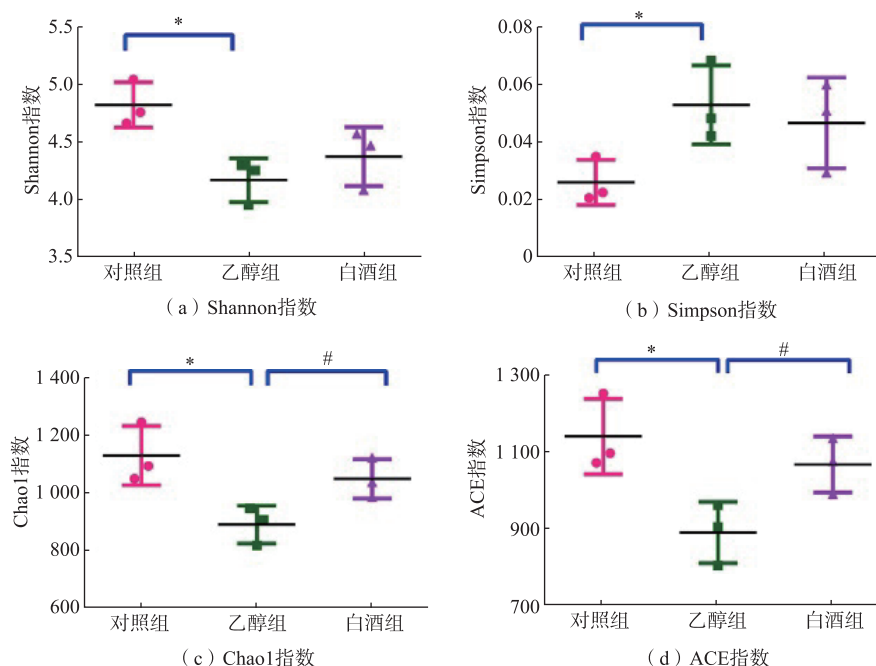
图 2 粪便菌群 OTU Venn 图

Fig. 2 OTU Venn diagram of fecal flora

越小,群落的物种多样性越高。结果见图3,与对照组相比,乙醇组肠道菌群的丰富度和多样性都显著降低。与乙醇组相比,白酒组的Shannon指数呈增加趋势,Simpson指数呈下降趋势,但这种变化趋势不显著,说明连续8周灌胃3 mL/(kg·d)白酒具有增加肠道菌群多样性的作用,但效果不显著。但是与乙醇组相比,白酒组的Chao1指数和ACE指数显著增加,说明白酒能显著增加肠道菌群的丰富度。

2.2.4 beta多样性分析 beta多样性分析用于考察不同组别样本的粪便菌群结构特点。如图4所示,通过unweight unifrac PCoA发现,在属水平上排名最靠前的两个主坐标特征值PC1和PC2对样本解

释量分别为36.81%和28.16%,对照组、乙醇组和白酒组均能明显区分,且白酒组和对照组更接近。说明乙醇摄入导致大鼠肠道菌群结构发生了改变,白酒干预使乙醇造成的肠道菌群变化有回复趋势。肠道菌群在门水平上的变化趋势和属水平相似,不同组别间均可明显区分。为了更直观地分析组间差异,在属水平上基于Bray-Curtis距离进行层次聚类分析。结果显示,乙醇组3个样品距离最近,可以聚类为一组,而白酒组和对照组聚类为一组,且二者之间出现距离交叉的现象,说明白酒组菌群物种组成与对照组接近。



*表示乙醇组和对照组相比, $P < 0.05$; #表示白酒组和乙醇组相比, $P < 0.05$ 。

图3 肠道菌群 alpha 多样性分析

Fig. 3 Alpha diversity analysis of the intestinal flora

2.2.5 SD 大鼠肠道菌群结构分析 为了分析白酒对大鼠肠道菌群结构和组成上的变化,分别对3组样本在门水平和属水平上的菌群结构进行分析,结果见图5。在门水平上,大鼠的肠道菌群主要由拟杆菌门(Bacteroidota)、厚壁菌门(Firmicutes)、脱硫弧菌(Desulfobacterota)、弯曲杆菌(Campilobacterota)、螺旋体门(Spirochaetota)5个微生物门组成。其中厚壁菌门和拟杆菌门是主要的优势菌,乙醇的摄入使拟杆菌门和弯曲杆菌比例显著增高,厚壁菌门、脱硫弧菌和螺旋体门的比例显著下降,类似的变化在之前的酒精性肝病研究中也有相关报道^[14]。厚壁菌

门和拟杆菌门具有共生关系,二者共同促进宿主能量的吸收和储存^[15]。厚壁菌门和拟杆菌门相对丰度的比值(F/B)是肠道菌群的一个重要参数,其数值的变化预示着肠道微生态的失衡。乙醇的摄入使F/B下降,与乙醇组相比,摄入相同剂量的白酒则能显著回调F/B。方程等研究了酱香型白酒对小鼠肠道菌群的影响,发现乙醇干预组小鼠第4周的F/B开始显著下降,而酱香型白酒干预组的F/B到第12周才能观察到显著下降^[6,16]。Ji等则研究了3种不同香型的白酒对小鼠粪便肠道菌群的影响,发现3种不同香型白酒组的拟杆菌数和F/B都高于乙醇组,并

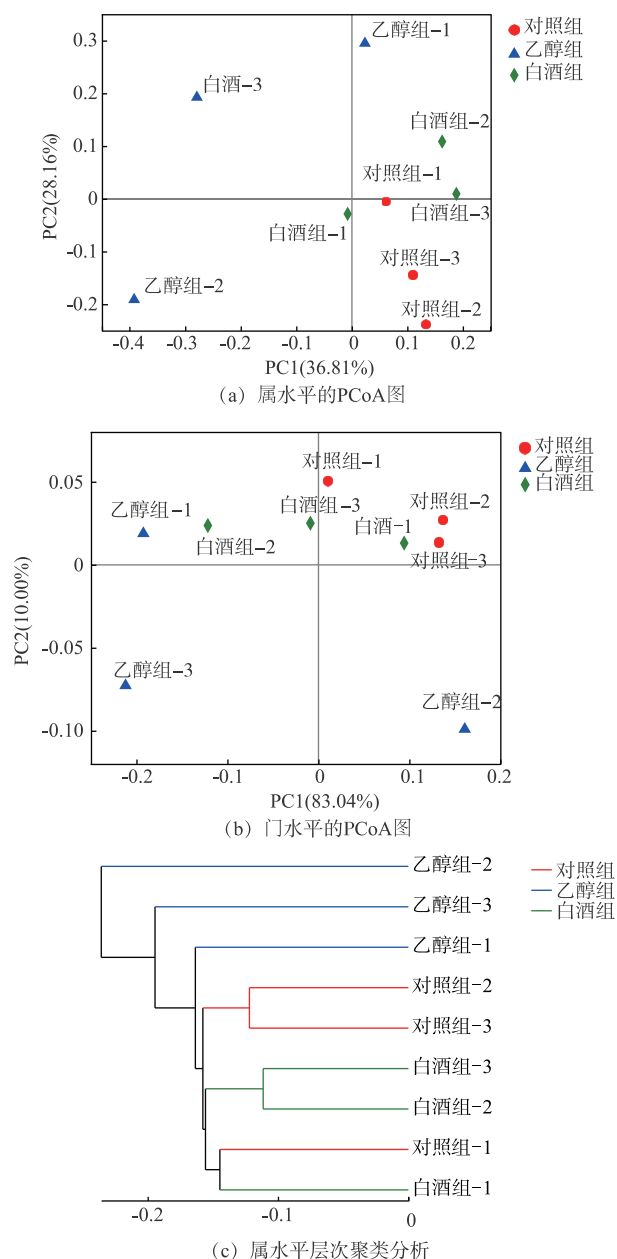
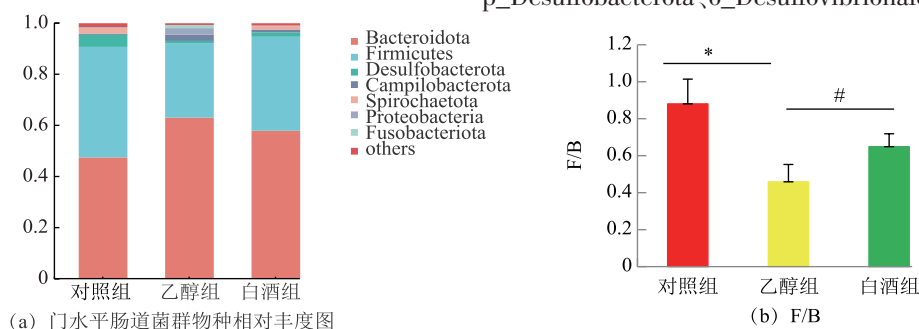


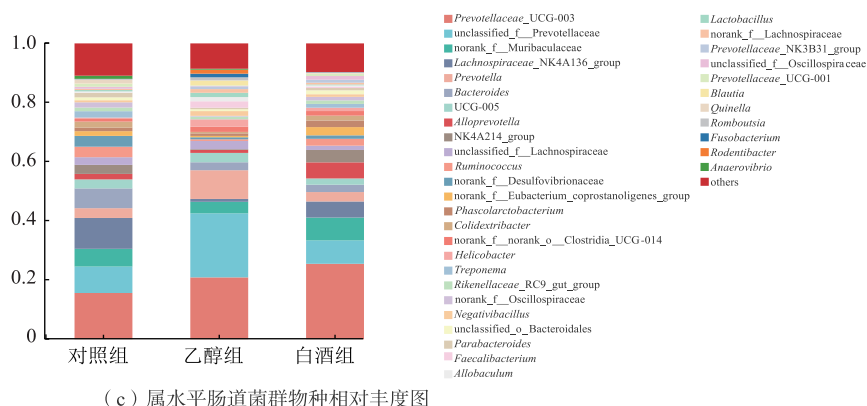
图4 SD大鼠肠道菌群结构变化特点
Fig. 4 Changes of intestinal flora structure in SD rats



认为虽然白酒中挥发性成分含量很低,但是对肠道菌群的组成和结构具有重要影响^[17]。这些研究结果和本研究结果类似。

从更低的属水平上比较肠道菌群的分布及组间差异,发现相对丰度大于1%的微生物属共有36个。乙醇的摄入导致 *unclassified_f_Prevotellaceae* 和 *Prevotella* 比例显著增高, *norank_f_Muribaculaceae*、*Lachnospiraceae_NK4A136_group*、*Alloprevotella* 和 *NK4A214* 比例显著降低,而白酒的摄入则显著减缓了这几种微生物属的变化(见图5(c))。*norank_f_Muribaculaceae* 属于拟杆菌群,是肠道中的主要细菌,具有酵解碳水化合物,参与代谢多糖、胆汁酸和类固醇,维持肠道正常生理功能等诸多有益作用^[18]。*Lachnospiraceae_NK4A136_group* 可为肠道细胞提供能量,提高外周组织的敏感性,从而改善宿主的抵抗,并可抑制全身慢性炎症反应^[19]。*NK4A214* 为瘤胃菌科的一个属群,可以促进多糖降解成短链脂肪酸,其丰度的增加与酒精性肝病有关^[20]。陈欣怡等发现馥郁香型白酒干预的小鼠,瘤胃菌属的含量显著高于乙醇组,并认为适量的馥郁香型白酒有助于降低肝病风险,对肠道保持稳态具有一定意义^[21]。方程等则发现酱香型白酒干预的小鼠肠道菌群中 *Akkermansia*、*Ruminococcus*、*Pseudoflavonifractor* 的丰度显著高于乙醇组, *Prevotella*、*Bacteroides*、*Helicobacter* 的丰度则低于乙醇组^[6,16],与作者测得的浓香型白酒干预的大鼠肠道菌群的种类有相同,也有不同,这可能与不同香型的白酒中挥发性成分的组成不同有关。

2.2.6 差异肠道菌群分析 LEfse 分析通过比较不同组之间菌群的相对丰度,鉴别出具有显著性差异的潜在微生物群。结果如图6所示, LDA 值分布柱状图中展示了 LDA 值大于阈值的物种, LDA>2 的菌群可被认为是特征菌群。在对照组中, *p_Desulfobacterota*、*o_Desulfobacteriales*、*f_Desul*



(c) 属水平肠道菌群物种相对丰度图

* 表示乙醇组和对照组相比, $P < 0.05$; # 表示白酒组和乙醇组相比, $P < 0.05$ 。

图5 门水平和属水平大鼠肠道菌群物种相对丰度堆叠图

Fig. 5 Stacking diagram of species relative abundance of intestinal flora in rats at the levels of phylum and genus

fovibrionaceae、g_Ruminococcus 等9种菌群的 LDA > 2, 可被认为是健康大鼠的特征菌群。在白酒组中 g_Eubacterium_rumminantium_group、g_unclassified_f_Oscillospiraceae 菌群的 LDA > 2, 可被认为是白酒组的差异性菌群。g_Eubacterium_rumminantium_group 可提高机体的免疫功能, 抑制癌细胞的生长^[22]。g_unclassified_f_Oscillospiraceae 参与黏蛋白骨架的降解, 促进黏蛋白进入肠道黏膜, 与炎症反应有关^[23]。

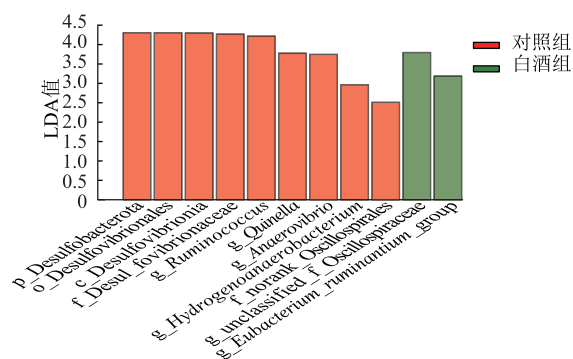


图6 LDA 值分布柱状图

Fig. 6 Histogram of LDA value distribution

3 结语

通过灌胃乙醇建立 SD 大鼠慢性酒精性肝损伤模型, 同时与通过灌胃相同剂量白酒的 SD 大鼠进行比较, 发现适宜的白酒摄入量能够减轻乙醇造成的血脂代谢异常和慢性肝损伤。基于 16S rDNA 测序技术探究了白酒对 SD 大鼠肠道微生态的影响, 发现白酒能够回调乙醇诱导的肠道菌群丰富度和多样性降低的情况, 纠正乙醇诱导的肠道菌群在门水平和属水平结构的变化以及 F/B 的降低。并通过差异性分析, 找到白酒干预组 3 个潜在的标志微生物 g_Eubacterium_rumminantium_group、g_unclassified_f_Oscillospiraceae、g_U29-B03。基于以上研究结果, 认为白酒减轻酒精性肝损伤的机制与其对肠道菌群的调节作用有关。该研究为探究白酒对健康的影响机制提供新的思路, 为高品质白酒的研发和生产提供了数据支持。

参考文献:

- [1] LIU H L, SUN B G. Effect of fermentation processing on the flavor of Baijiu[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(22): 5425-5432.
- [2] 孙宝国, 黄明泉, 王娟. 白酒风味化学与健康功效研究进展[J]. *中国食品学报*, 2021, 21(5): 1-13.
SUN B G, HUANG M Q, WANG J. Research progress on flavor chemistry and healthy function of Baijiu[J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2021, 21(5): 1-13. (in Chinese)
- [3] LI X L, LIU Y, GUO X F, et al. Effect of *Lactobacillus casei* on lipid metabolism and intestinal microflora in patients with alcoholic liver injury[J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2021, 75(8): 1227-1236.

- [4] HELMUT K S, RAMON B, HELENA C P, et al. Alcoholic liver disease[J]. **Nature Reviews Disease Primers**, 2018, 4(1): 593-608.
- [5] RONKSLEY P E, BRIEN S E, TURNER B J, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. **BMJ**, 2011, 342: 1-13.
- [6] FANG C, DU H, ZHENG X J, et al. Solid-state fermented Chinese alcoholic beverage (Baijiu) and ethanol resulted in distinct metabolic and microbiome responses[J]. **FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, 2019, 33(6): 7274-7288.
- [7] KANURI G, LANDMANN M, PRIEBIS J, et al. Moderate alcohol consumption diminishes the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in ob/ob mice[J]. **European Journal of Nutrition**, 2016, 55(3): 1153-1164.
- [8] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. **The New England Journal of Medicine**, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [9] TILG H, CANI P D, MAYER E A. Gut microbiome and liver diseases[J]. **Gut**, 2016, 65(12): 2035-2044.
- [10] TRIPATHI A, DEBELIUS J, BRENNER D A, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome[J]. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, 2018, 15(7): 397-411.
- [11] MILOSEVIC I, VUJOVIC A, BARAC A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature[J]. **International Journal of Molecular Sciences**, 2019, 20(2): 1-17.
- [12] 臧月, 王生, 刘楠, 等. 肠道菌群失调介导酒精性肝病发生发展的机制研究进展[J]. **中国药理学通报**, 2016, 32(4): 451-455.
- ZANG Y, WANG S, LIU N, et al. Alcoholic liver disease: gut microbiota and therapeutic perspectives[J]. **Chinese Pharmacological Bulletin**, 2016, 32(4): 451-455. (in Chinese)
- [13] 刘银, 周玲旭, 杨官荣, 等. 白酒对大鼠血脂及脂代谢关键酶影响的研究[J]. **现代预防医学**, 2017, 44(22): 4151-4155.
- LIU Y, ZHOU L X, YANG G R, et al. Effect of liquors on serum lipid and key enzymes in lipid metabolism of rats[J]. **Modern Preventive Medicine**, 2017, 44(22): 4151-4155. (in Chinese)
- [14] YAN X, REN X Y, LIU X Y, et al. Dietary ursolic acid prevents alcohol-induced liver injury via gut-liver axis homeostasis modulation; the key role of microbiome manipulation[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2021, 69(25): 7074-7083.
- [15] WALSH C J, GUINANE C M, O'TOOLE P W, et al. Beneficial modulation of the gut microbiota[J]. **FEBS Letters**, 2014, 588(22): 4120-4130.
- [16] 方程. 基于组学的白酒肝损伤和肠道菌群干预调节机制研究[D]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [17] JI M, FANG C, JIA W, et al. Regulatory effect of volatile compounds in fermented alcoholic beverages on gut microbiota and serum metabolism in a mouse model[J]. **Food and Function**, 2021, 12(12): 5576-5590.
- [18] 王霖, 王睿, 魏广义, 等. 隐丹参酮改善小鼠化疗性肠黏膜炎的作用及机制研究[J]. **药学报**, 2020, 55(8): 1801-1811.
- WANG L, WANG R, WEI G Y, et al. Study on the therapeutic effects and mechanism of cryptotanshinone on mice with chemotherapy-induced mucositis[J]. **Acta Pharmaceutica Sinica**, 2020, 55(8): 1801-1811. (in Chinese)
- [19] CUI H X, ZHANG L S, LUO Y, et al. A purified anthraquinone-glycoside preparation from rhubarb ameliorates type 2 diabetes mellitus by modulating the gut microbiota and reducing inflammation[J]. **Frontiers in Microbiology**, 2019, 10: 1423.
- [20] SHANG Q S, SHAN X D, CAI C, et al. Dietary fucoidan modulates the gut microbiota in mice by increasing the abundance of *Lactobacillus* and *Ruminococcaceae*[J]. **Food and Function**, 2016, 7(7): 3224-3232.
- [21] 陈欣怡, 丁子元, 刘永泉, 等. 馥郁香型白酒对高脂饮食小鼠脂代谢及肠道菌群的影响[J]. **中国酿造**, 2021, 40(8): 59-64.
- CHEN X Y, DING Z Y, LIU Y Q, et al. Effects of Fuyu-flavor Baijiu on the lipid metabolism and intestinal flora in high-fat diet mice[J]. **China Brewing**, 2021, 40(8): 59-64. (in Chinese)
- [22] 冯若扬. 中重型颅脑损伤患者肠道菌群的研究分析[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [23] RAIMONDI S, MUSMECI E, CANDELIERE F, et al. Identification of mucin degraders of the human gut microbiota [J]. **Scientific Reports**, 2021, 11(1): 11094.