

双歧杆菌对慢性酒精性肝损伤大鼠肝功能保护作用的探讨

林惠武^{1*}, 林燕琼¹, 林志辉²

(1. 厦门大学附属第一医院 药剂科, 福建厦门 361003; 2. 福建省立医院消化内科, 福州 350001)

【摘要】 目的 探讨双歧杆菌(*Bifidobacterium*, BIFI)对慢性酒精性肝损伤(chronic alcoholic liver injury, CALI)大鼠肝功能的保护或影响作用,并初步探讨其机制。**方法** 将SD大鼠随机分为CALI组,美他多辛(90 mg/kg)组,BIFI低(500 mg/kg)、中(1000 mg/kg)、高(2000 mg/kg)剂量组,沉默信息调节蛋白1(silent information regulatory protein 1, SIRT1)抑制剂Tenovin-6(25 mg/kg)组。CALI组及空白对照组给予等体积生理盐水灌胃。8周后,分析各组大鼠肝功能;检测肝组织和血清中TG、TC水平;苏木素-伊红(HE)染色观察肝组织病理变化;蛋白印迹(WB)法分析肝组织中SIRT1、chREBP表达情况。**结果** 与对照组比较,CALI组大鼠肝功能明显下降,血液中ALT、AST水平明显升高($P < 0.05$),肝组织呈脂肪性病理损伤,肝组织和血清中TG、TC水平明显升高($P < 0.05$),SIRT1蛋白表达明显降低($P < 0.05$),chREBP蛋白表达明显增高($P < 0.05$);与CALI组比较,BIFI低、中、高剂量组大鼠CALI组大鼠肝功能明显增强,血液中ALT、AST水平明显降低($P < 0.05$),肝组织病理损伤明显减轻,肝组织和血清中TG、TC水平明显降低($P < 0.05$),SIRT1蛋白表达明显升高($P < 0.05$),chREBP蛋白表达明显降低($P < 0.05$)。以上效应均可被SIRT1特异性抑制剂Tenovin-6逆转。**结论** BIFI可能通过调控SIRT1/ChREBP表达抑制脂质堆积,实现对慢性酒精性肝损伤大鼠的保护。

【关键词】 双歧杆菌;慢性酒精性肝损伤;沉默信息调节蛋白1;碳水化合物结合蛋白

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018)06-0760-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.06.014

Bifidobacteria alleviate chronic alcoholic liver injury in rats by regulating SIRT1/ChREBP expression

LIN Huiwu^{1*}, LIN Yanqiong¹, LIN Zhihui²

(1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China.

2. Department of Gastroenterology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001)

Corresponding author: LIN Huiwu. E-mail: lw197804@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect of *Bifidobacterium* (BIFI) on liver function in rats with chronic alcoholic liver injury (CALI) and to explore the mechanism involved. **Methods** SD rats were randomly divided into a CALI group, metadoxine (90 mg/kg) group, BIFI low- (500 mg/kg), medium- (1000 mg/kg), and high-dose (2000 mg/kg) groups, and SIRT1 inhibitor Tenovin-6 (25 mg/kg) group. The CALI group and a blank control group were given equal volumes of normal saline. After 8 weeks, liver function of each group was analyzed. Levels of TG and TC in liver tissue and serum were determined. The pathological changes of liver tissue were observed by hematoxylin-eosin staining. The expression of SIRT1 and chREBP in liver tissue was analyzed by western blotting. **Results** Compared with the control group, the liver function of the rats in the CALI group decreased significantly, and the levels of ALT and AST in

【基金项目】 福建省2015年医药卫生人才科研计划(2015-CX-1)。

Funded by Fujian Medical and Health Personnel Research Plan in 2015 (2015-CX-1)。

【通信作者】 林惠武(1971—)男,副主任药师,主要从事临床药学工作。Email:lw197804@126.com

the blood increased significantly ($P < 0.05$). In addition, liver tissue underwent fatty pathological damage. The levels of TG and TC in liver tissue and serum were significantly increased ($P < 0.05$), the expression of SIRT1 protein was significantly decreased ($P < 0.05$), and the expression of chREBP protein was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the CALI group, the liver function of the rats in the low-, middle-, and high-dose BIFI groups was significantly enhanced. The levels of ALT and AST in the blood were also significantly decreased ($P < 0.05$), the pathological damage of liver tissue was significantly reduced, and the levels of TG and TC in liver tissue and serum were significantly decreased ($P < 0.05$), the expression of SIRT1 protein was significantly increased ($P < 0.05$), and the expression of chREBP protein was significantly decreased ($P < 0.05$). All of the above effects could be reversed by the SIRT1-specific inhibitor Tenovin-6. **Conclusions** BIFI may inhibit the accumulation of lipids by regulating SIRT1/ChREBP expression and protect rats from chronic alcoholic liver injury.

[Keywords] *Bifidobacterium*; chronic alcoholic liver injury; sirtuin-1; carbohydrate element binding protein

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

酒精依赖和滥用已成为目前我国甚至全球范围内备受关注的健康问题,大量长期饮用含有酒精的饮料会导致肝发生脂肪肝等病理损伤,引起酒精性肝病(alcoholic liver disease,ALD)^[1]。研究发现,肠道菌群可调节机体代谢脂质获得能量的效率,参与机体饮食环境改变所致食物代谢活动的改变,调节血脂水平变化及脂肪在肝等的积累过程^[2]。研究发现,沉默信息调节蛋白 1(sirtuin-1,SIRT1)是一种组蛋白去乙酰化酶,参与调解能量代谢等过程^[3];碳水化合物结合蛋白(carbohydrate element binding protein,ChREBP)是肝中调控葡萄糖代谢的一种重要转录调节因子,可激活糖酵解过程和脂质合成相关基因的转录,在酒精性肝病发展过程中具有重要作用^[4]。双歧杆菌(*Bifidobacterium*,BIFI)作为人体肠道内的优势菌群之一^[5],是否能通过调节脂质代谢影响酒精性肝疾病的发生发展尚不清楚。本研究通过构建慢性酒精性肝损伤(chronic alcoholic liver injury,CALI)大鼠模型,旨在探讨 BIFI 对 CALI 大鼠肝损伤的保护作用并初步探讨其作用机制,为研究和开发防治酒精性肝损伤的治疗方法提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

70 只清洁级 SD 大鼠,12 周,体重 180~210 g,购自上海西普尔-必凯公司【SCXK(沪)2013-0016】。在厦门大学附属第一医院实验动物中心统一进行常规饲养【SYXK(沪)-2013-0058】,均自由饮水饮食,1 周后用于实验。所有实验均经本院动物实验伦理委员会批准(伦理批准号:2014-03)。

1.1.2 药物、主要试剂与仪器

双歧杆菌活菌胶囊(批号:S10960040),购自丽江丽珠制药厂;美他多辛胶囊(批号:H20092458),购自浙江震元医药公司;SIRT1 抑制剂 Tenovin-6(批号:HY-15510),购自美国 MCE 公司;无水乙醇($\geq 99.7\%$,批号:20140903),购自碧云天生物公司;4%多聚甲醛、苏木精-伊红(Hematoxylin-Eosin,HE)染色试剂盒、戊二醛、BCA 试剂盒、DAB 显色试剂盒、蛋白提取试剂盒,购自上海生工生物技术公司;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)试剂盒、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase,AST)试剂盒,购自碧云天公司;Anti-SIRT1(批号:ab189494)、Anti-ChREBP(批号:ab81958)、Anti-GAPDH(批号:ab9548),羊抗兔二抗(批号:ab6721),购自美国 ABCam 公司;石蜡烤片机,购自德国 Leica 公司;普通光学显微镜,购自日本 Olympus 公司;蛋白电泳仪、半干转膜仪,购自美国 Bio-Rad 公司等;全自动生化检测仪,购自美国 BC 公司。

1.2 方法

1.2.1 动物造模及给药

将 70 只 SD 大鼠随机分成以下 7 组,每组 10 只:(1)空白对照组:空白+生理盐水灌胃;(2)CALI 组:酒精造模+生理盐水灌胃;(3)阳性对照美他多辛(metadoxine,META)组:酒精造模+90 mg/kg META 灌胃给药;(4)-(6)BIFI 低、中、高剂量组:酒精造模+500 mg/kg BIFI、1000 mg/kg BIFI、2000 mg/kg BIFI 灌胃给药;(7)Tenovin-6 组:酒精造模+2000 mg/kg BIFI+25 mg/kg Tenovin-6 灌胃给药,灌胃容积为 10 μ L/g,每天 1 次,持续 7 d。按照 Lieber-DeCarli 方法进行酒精造模^[6],前 6 周分别给予 5% 酒精灌胃,后 2 周给予 8% 酒精灌胃。8 周后,给予大鼠常规麻醉处理,取腹主动脉血 5 mL 用

于肝功能检测;立即取出大鼠肝,洗净后对称切半,一半切碎后分成两份,置于液氮中速冻,−80℃保存;一半置于4%多聚甲醛中固定,制备常规石蜡切片,用于HE染色和组织病理学观察。

1.2.2 生化指标检测

(1)各组大鼠肝功能检测:将1.2.1中血液标本静置30 min后,于3000 r/min条件下离心10 min,小心取出上层清液,一部分采用ALT试剂盒、AST试剂盒检测血液中ALT水平和AST水平。

(2)血清三酰甘油(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平检测:将(1)中血清样品置于全自动生化检测仪中测定血清TG和TC的含量。

(3)肝组织TG和TC含量的测定:将1.2.1中冷冻大鼠肝组织取出,制备匀浆液,3000 r/min条件下离心10 min,采用ALT试剂盒、AST试剂盒检测上清液中ALT水平和AST水平。

(4)肝组织病理形态变化观察:对1.2.1中大鼠肝组织切片脱蜡、水化后,按照HE染色流程进行染色,中性胶封片,置于光学显微镜下,观察大鼠肝组织形态。

(5)肝组织SIRT1、chREBP蛋白表达检测:取出适量冷冻大鼠肝组织,在液氮中研磨,加入1.2 mL蛋白裂解液,提取各组大鼠肝组织总蛋白,BCA试剂盒测定蛋白总量。经聚丙烯酰胺十二烷基磺酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)-凝胶电泳分离蛋白质,转印至PVDF膜上;5%脱脂奶粉,封闭1 h;分别加入一抗Anti-SIRT1、Anti-chREBP、Anti-GAPDH(1:1000),4℃孵育过夜;加入二抗(1:5000),室温孵育1 h。化学发光法进行检测,Tanon软件拍摄图像并进行分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行统计学分析,计量数

据均采用平均数±标准差表示,行单因素方差分析。 $P < 0.05$,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BIFI对CALI大鼠肝功能的影响

与对照组比较,CALI组大鼠肝组织中AST、ALT活性明显增高,差异有显著性($P < 0.05$);与CALI组比较,BIFI低、中、高剂量组大鼠肝组织中AST、ALT活性明显降低,差异有显著性($P < 0.05$);与BIFI高剂量组比较,Tenovin-6组大鼠肝组织中AST、ALT活性明显增高,见表1。

表1 BIFI对大鼠肝组织AST、ALT水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{IU/L}$)

组别 Groups	AST	ALT
对照组 Control	26.35 ± 4.76	22.42 ± 4.54
CALI组 CALI	86.56 ± 12.65 *	63.52 ± 11.72 *
阳性对照组 META	34.93 ± 5.63 **	23.26 ± 4.54 **
BIFI低剂量组 BIFI-L	65.93 ± 9.07 **	52.36 ± 10.91 **
BIFI中剂量组 BIFI-M	48.87 ± 7.34 **	40.01 ± 7.95 **
BIFI高剂量组 BIFI-H	29.71 ± 5.47 **	21.44 ± 4.13 **
Tenovin-6组 Tenovin-6	51.93 ± 7.45 ***	45.27 ± 6.37 ***

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与CALI组比较,** $P < 0.05$;与BIFI-H组比较,*** $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$. Compared with the CALI group, ** $P < 0.05$. Compared with the BIFI-H group, *** $P < 0.05$.

2.2 BIFI对CALI大鼠脂质代谢的影响

与对照组比较,CALI组大鼠肝组织和血清中TG、TC含量明显增多,差异有显著性($P < 0.05$);与CALI组比较,BIFI低、中、高剂量组大鼠肝组织和血清中TG、TC含量明显减少,差异有显著性($P < 0.05$);与BIFI高剂量组比较,Tenovin-6组大鼠肝组织和血清中TG、TC含量明显增多,见表2。

表2 BIFI对大鼠肝组织和血清中TG、TC水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmol/L}$)

组别 Groups	肝 Liver		血清 Serum	
	TG	TC	TG	TC
对照组 Control	0.67 ± 0.13	0.39 ± 0.18	1.22 ± 0.21	2.75 ± 0.51
CALI组 CALI	1.39 ± 0.22 *	1.28 ± 0.21 *	2.62 ± 0.58 *	4.06 ± 0.68 *
阳性对照组 META	0.61 ± 0.09 **	0.35 ± 0.07 **	1.26 ± 0.24 **	2.93 ± 0.53 **
BIFI低剂量组 BIFI-L	1.03 ± 0.17 **	0.97 ± 0.16 **	2.31 ± 0.41 **	3.69 ± 0.61 **
BIFI中剂量组 BIFI-M	0.76 ± 0.15 **	0.65 ± 0.11 **	1.91 ± 0.35 **	3.22 ± 0.34 **
BIFI高剂量组 BIFI-H	0.62 ± 0.09 **	0.38 ± 0.08 **	1.24 ± 0.23 **	2.81 ± 0.27 **
Tenovin-6组 Tenovin-6	0.78 ± 0.11 ***	0.69 ± 0.12 ***	1.67 ± 0.27 ***	3.31 ± 0.25 ***

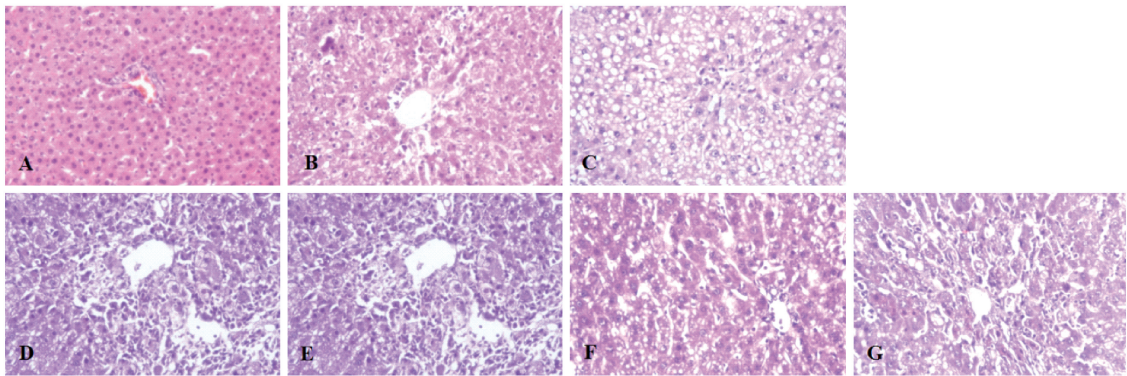
注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与CALI组比较,** $P < 0.05$;与BIFI-H组比较,*** $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$. Compared with the CALI group, ** $P < 0.05$. Compared with the BIFI-H group, *** $P < 0.05$.

2.3 BIFI 对 CALI 大鼠肝组织结构的影响

组织病理学表现显示,对照组大鼠肝小叶形态完整,肝细胞排列紧密规则、无脂滴堆积,未见炎性细胞,肝组织结构正常。CALI 组大鼠肝呈脂肪性病变,肝小叶结构不完整,肝细胞破碎、肿胀,排列疏

松,出现大量脂滴和炎性细胞浸润,呈病理损伤状态。BIFI 低、中、高剂量组大鼠肝组织损伤程度减轻,破碎和炎性肝细胞数量减少,肝细胞形态相对规则。Tenovin-6 组大鼠肝呈病理损伤状态。(图 1)



注:A:空白对照组;B:CALI 组;C:META 组;D:BIFI 低剂量组;E:BIFI 中剂量组;F:BIFI 高剂量组;G:Tenovin-6 组。

图 1 HE 染色观察 BIFI 对大鼠肝组织结构的影响 (n = 10, ×400)

Note. A. Control. B. CALI. C. META. D. BIFI-L. E. BIFI-M. F. BIFI-H. G. Tenovin-6.

Figure 1 Effect of BIFI on the liver tissue structure of rats by HE staining (n = 10, ×400)

2.4 BIFI 对 CALI 大鼠 SIRT1/ChREBP 通路的影响

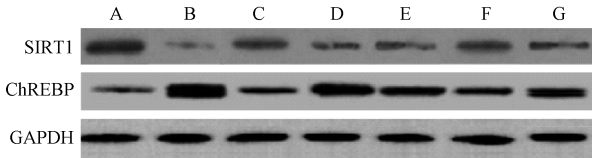
如图 2 所示,与对照组比较,CALI 组大鼠肝组织 SIRT1 蛋白表达明显降低,ChREBP 蛋白表达明显增高,差异有显著性 (P < 0.05);与 CALI 组比较,BIFI 低、中、高剂量组大鼠肝组织 SIRT1 蛋白表达明显增高 (P < 0.05),ChREBP 蛋白表达明显降低 (P < 0.05);与 BIFI 高剂量组比较,Tenovin-6 组大鼠肝组织 SIRT1 蛋白表达明显降低 (P < 0.05),ChREBP 蛋白表达明显增高 (P < 0.05),见表 3。

表 3 BIFI 对 CALI 大鼠肝组织 SIRT1/ChREBP 蛋白表达的影响 (x̄ ± s, n = 10)

Table 3 Effect of BIFI on the expression of SIRT1/ChREBP protein in liver tissue of CALI rats(x̄ ± s, n = 10)		
组别 Groups	ChREBP/GAPDH	SIRT1/GAPDH
对照组 Control	0.53 ± 0.09	2.12 ± 0.41
CALI 组 CALI	2.29 ± 0.48 *	0.36 ± 0.07 *
阳性对照组 META	0.63 ± 0.11 **	1.11 ± 0.09 **
BIFI 低剂量组 BIFI-L	2.02 ± 0.13 **	0.64 ± 0.06 **
BIFI 中剂量组 BIFI-M	1.24 ± 0.12 **	0.89 ± 0.13 **
BIFI 高剂量组 BIFI-H	0.65 ± 0.11 **	1.13 ± 0.11 **
Tenovin-6 组 Tenovin-6	0.94 ± 0.13 *##	0.88 ± 0.12 *##

注:与对照组比较, * P < 0.05; 与 CALI 组比较, # P < 0.05; 与 BIFI-H 组比较, * P < 0.05。

Note: Compared with the control group, * P < 0.05; compared with the CALI group, # P < 0.05; compared with the BIFI-H group, * P < 0.05.



注:A:空白对照组;B:CALI 组;C:META 组;D:BIFI 低剂量组;E: BIFI 中剂量组;F:BIFI 高剂量组;G:Tenovin-6 组。

图 2 BIFI 对 CALI 大鼠肝组织 SIRT1/ChREBP 蛋白表达的影响 (n = 10)

Note. A. Control. B. CALI. C. META. D. BIFI-L. E. BIFI-M. F. BIFI-H. G. Tenovin-6.

Figure 2 Effect of BIFI on the expression of SIRT1/ChREBP protein in liver tissue of CALI rats (n = 10)

3 讨论

酒精是导致酒精性肝损伤(CALI)的关键致病因子,大量研究表明,饮用酒精量越大,饮酒时间越长,肝损伤程度越严重^[7]。ALD 肝损伤早期多呈现出脂肪肝症状、随着疾病严重程度的增加,依次进展为肝炎症、肝组织纤维化、肝硬化等,严重者导致大面积肝组织细胞坏死,甚至肝衰竭,威胁患者生命^[8]。其中肝脂肪增多是 ALD 发生发展的重要原因之一^[9]。很多医者认为,戒酒是改善酒精性肝病 患者肝损伤的根本方法,是治疗 CALI 患者最基本

的措施^[10]。在酒精所致肝损伤过程中,首要发生的是脂肪性病变。本研究根据前人报道的方法,采用连续酒精灌胃的方式制备 CALI 模型大鼠,结果显示,连续灌胃 8 周后,CALI 组大鼠肝组织中 AST、ALT 活性明显增高,肝组织和血清中 TG、TC 含量均明显增多,且肝组织肝小叶结构不完整,肝细胞破碎、肿胀,排列疏松,出现大量脂滴和炎性细胞浸润,呈脂肪性病变状态,表明 CALI 模型制备成功。

肠道菌群在人体能量代谢、营养吸收中发挥关键作用,肠道菌群的紊乱可导致一系列疾病,而合理增加有益菌群可改善机体代谢^[11]。大量研究表明,采用益生菌预处理可减轻非酒精性脂肪肝患者的肝功能损伤^[12-13]。Porras 等^[14]研究发现,槲皮素可通过调节肠道菌群失衡及相关的肝-肝轴激活,发挥对高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪肝的保护作用,提示肠道菌群可调节肝功能。Janssen 等^[15]进一步研究发现,肠道菌群的调节可有效减轻非酒精性脂肪肝小鼠肝中脂肪组织质量,减轻炎症反应,改善肝纤维化程度,提示肠道菌群对非酒精性肝脂肪性病变具有一定保护作用。本研究发现,与 CALI 组比较,BIFI 低、中、高剂量组大鼠肝组织中 AST、ALT 活性明显降低,表明 BIFI 具有保护慢性酒精所致肝功能损伤的功能。另外,与 CALI 组比较,BIFI 低、中、高剂量组肝组织和血清中 TG、TC 含量明显减少,破碎和炎性肝细胞数量减少,肝组织损伤程度明显减轻,表明 BIFI 具有改善慢性酒精性肝损伤过程中脂质堆积的功能,与 Chen 等^[16]在高脂饮食诱导的脂肪肝大鼠中研究一致。进一步研究发现,BIFI 对 CALI 大鼠脂肪堆积的抑制作用和对肝功能损伤的保护作用可被 SIRT1 抑制剂 Tenovin-6 特异性地抑制,提示 BIFI 对 CALI 大鼠脂肪代谢的促进作用和对肝功能损伤的保护作用可能与 SIRT1 通路有关。

SIRT1 在哺乳动物体内广泛表达,通过调节组蛋白乙酰化/去乙酰化水平,调节 DNA 与组蛋白的结合状态,影响基因转录,在细胞凋亡、能量代谢、炎症反应、氧化还原平衡等生理过程中发挥重要作用^[17]。Jeon 等^[18]发现,SIRT1 在肥胖性脂肪肝小鼠肝组织中表达下调,敲除 SIRT1 可显著增加脂肪肝小鼠肝病变程度和炎症水平,提示 SIRT1 可能预防高脂饮食诱导的肥胖性肝损伤。另外 Liangpunsakul 等^[19]发现,乙醇喂养小鼠可导致其肝中 ChREBP 表达上调,抑制其表达则可改善乙醇所致小鼠肝损

伤。Gao 等^[20]研究发现,香石酸可通过促进 SIRT1 表达,抑制 ChREBP 表达抑制酒精性肝损伤大鼠肝组织中氧化应激和炎症反应,降低大鼠血脂水平,保护酒精所致大鼠肝损伤。以上研究表明,SIRT1/ChREBP 在脂肪性肝损伤中发挥重要作用。本研究发现,与对照组比较,CALI 组大鼠肝组织 SIRT1 蛋白表达明显降低,ChREBP 蛋白表达明显增高,与过往文献报道一致,表明 SIRT1/ChREBP 参与酒精所致大鼠肝损伤过程。进一步研究显示,与 CALI 组比较,BIFI 低、中、高剂量组大鼠肝组织 SIRT1 蛋白表达明显增高,ChREBP 蛋白表达明显降低,表明 BIFI 具有激活 SIRT1 表达,抑制 ChREBP 表达的可能。同时,这种调节 SIRT1、ChREBP 蛋白的作用被 SIRT1 抑制剂 Tenovin-6 特异地抑制,提示 BIFI 可能通过促进 SIRT1 表达,抑制 ChREBP 表达,抑制肝中脂质合成。

综上所述,BIFI 可能通过促进 SIRT1 表达,抑制 ChREBP 表达,减轻 CALI 大鼠体内脂质合成,实现对慢性酒精性肝损伤大鼠的肝保护作用。

参 考 文 献(References)

- [1] Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(1):11-17.
- [2] Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease [J]. Gastroenterology, 2015, 148(1):30-36.
- [3] Mazucanti CH, Cabralcosta JV, Vasconcelos AR, et al. Longevity pathways (mTOR, SIRT, Insulin/IGF-1) as key modulatory targets on aging and neurodegeneration[J]. Curr Top Med Chem, 2015, 15(21):2116-2138.
- [4] Eissing L, Scherer T, Tödter K, et al. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP- β and metabolic health [J]. Nat Commun, 2013, 4(4):1528-1528.
- [5] Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, et al. Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut [J]. Pediatr Res, 2015, 77(1-2):229-235.
- [6] Li H, Qiu P, Wang J, et al. Effects of compound Ginkgo biloba on intestinal permeability in rats with alcohol-induced liver injury [J]. Food Funct, 2015, 6(2):470-478.
- [7] Askgaard G, Grønbaek M, Kjær MS, et al. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study[J]. J Hepatol, 2015, 62(5):1061-1067.
- [8] Bruha R, Dvorak K, Petry J. Alcoholic liver disease[J]. World J Hepatol, 2012, 4(3):181-190.
- [9] 张彦芬, 秘尧, 何奇龙, 等. FH/Wjd 大鼠酒精性肝损伤模型探讨[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(05):59-62+4. Zhang YF, Mi Y, He QL, et al. Exploration of a FH/Wjd rat model of alcoholic liver disease[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2014, 22(05):59-62+4.

- [10] Obed A, Stern S, Jarrad A, et al. Six month abstinence rule for liver transplantation in severe alcoholic liver disease patients[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(14):4423–4426.
- [11] Bibbò S, Ianiro G, Dore MP, et al. Gut microbiota as a driver of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018:9321643.
- [12] Boursier J, Diehl AM. Implication of gut microbiota in nonalcoholic Fatty liver disease[J]. PLoS Pathog, 2015, 11(1):e1004559–67.
- [13] Koukias N, Buzzetti E, Tsochatzis EA. Intestinal hormones, gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Minerva Endocrinol, 2017, 42(2):184–194.
- [14] Porras D, Nistal E, Martínez-Flórez S, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 102(3):188–202.
- [15] Janssen AWF, Houben T, Katiraei S, et al. Modulation of the gut microbiota impacts nonalcoholic fatty liver disease: a potential role for bile acids[J]. J Lipid Res, 2017, 58(7):1399–1416.
- [16] Chen J, Wang R, Li XF, et al. Bifidobacterium adolescentis supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome[J]. Br J Nutr, 2011, 107(10):1429–1434.
- [17] Li P, Zhang L, Zhou C, et al. Sirt 1 activator inhibits the AGE-induced apoptosis and P53 acetylation in human vascular endothelial cells[J]. J Toxicol Sci, 2015, 40(5):615–624.
- [18] Jeon BT, Kim KE, Heo RW, et al. Myeloid-specific deletion of SIRT1 increases hepatic steatosis and hypothalamic inflammation in mice fed a high-fat diet[J]. Metab Brain Dis, 2014, 29(3):635–643.
- [19] Liangpunsakul S, Ross RA, Crabb DW. Activation of carbohydrate response element-binding protein by ethanol[J]. J Invest Med, 2013, 61(2):270–277.
- [20] Gao L, Shan W, Zeng W, et al. Carnosic acid alleviates chronic alcoholic liver injury by regulating the SIRT1/ChREBP and SIRT1/p66shc pathways in rats[J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60(9):1902–1911.

[收稿日期] 2018–07–17

会 讯

关于举办“传染病防控相关动物模型的推广和应用”的通知

传染病防控相关动物模型的推广和应用国际培训将于 2019 年 5 月 6–10 日在北京举办。

该培训将由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所共同主办。培训内容主要针对一带一路地区流行的重要病原体,将相应的传染病动物模型资源在当地进行推广和应用,从而提升当地的病原诊断、溯源、预警和转化能力。该培训主要面向“一带一路”沿线国家和地区的实验动物科技人才,通过提高相关科技人员的技术水平,提升当地传染病实验医学研究的能力,为传染病的跨国防控提供技术支撑。

更多相关信息请联系中国实验动物学会秘书处。

联系人:张淙

电 话:010–67781534 手机:13581788349

邮 箱:zhangcong@cnilas.org