

肠道真菌和病毒在酒精相关性肝病的作用

严胜琦, 朱清静*

华中科技大学同济医学院附属金银潭医院 湖北武汉

【摘要】酒精相关性肝病是长期饮酒造成的肝脏损伤疾病,引起肝功能异常,严重时可引起急性肝功能衰竭,可引起患者死亡。大多数引起肝脏的慢性损伤,对人们的生活质量造成影响。因此对于酒精性相关性肝病的研究亟待解决,对于其发病机制和预后尚未明确。肠道微生态是近年来研究热点。肠道微生态在酒精相关性肝病的发生及发展发挥着重要作用,大量研究发现以细菌为主的肠道菌群与酒精相关性肝病的发病机制有关。对于肠道真菌和病毒的研究较少。本文系统收集国内外肠道真菌和病毒与人类或者动物健康及疾病的文献,综述了肠道真菌和肠道病毒的组成和分布,与 ALD 的作用关系,从中寻找新的治疗靶点,为 ALD 的诊疗提供新思路。

【关键词】酒精相关性肝病 (ALD); 肠道真菌; 肠道病毒; 肠道微生物; 肠肝轴

【收稿日期】2024 年 1 月 17 日 **【出刊日期】**2024 年 2 月 19 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20241035

The role of enteric fungi and viruses in alcohol-related liver disease

Shengqi Yan, Qingjing Zhu*

Jinyintan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei

【Abstract】 Alcohol-related liver disease is the long-term drinking caused by liver damage disease, cause liver function abnormalities, severe can cause acute liver failure, can cause death. Most cause chronic damage to the liver, affecting people's quality of life. Therefore, the study of alcohol-related liver disease needs to be solved urgently, and its pathogenesis and prognosis are not clear. Intestinal microecology is a research hotspot in recent years. Intestinal microecology plays an important role in the occurrence and development of alcohol-related liver disease. A large number of studies have found that intestinal flora, dominated by bacteria, is related to the pathogenesis of alcohol-related liver disease. Less research has been done on intestinal fungi and viruses. In this paper, the literature on intestinal fungi and viruses and human or animal health and diseases at home and abroad was systematically collected, and the composition and distribution of intestinal fungi and enteroviruses were reviewed, as well as the relationship between intestinal fungi and enteroviruses and ALD, so as to find new therapeutic targets and provide new ideas for the diagnosis and treatment of ALD.

【Keywords】 Alcohol-related liver disease (ALD); Intestinal fungi; Enterovirus; Gut microbes; Enterohepatic axis

酒精相关性肝病的发病率逐渐上升,引起世界的广泛关注,已经对人类健康安全造成一定的威胁。众所周知,慢性饮酒可能会造成肝脏损伤,表现为不同的肝脏损伤程度,临床分为酒精性肝炎(AH)、酒精性脂肪肝、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化。ALD 严重威胁人类健康,2019 年,全球四分之一的肝硬化死亡与酒精相关,与酒精相关的肝癌患者死亡约占肝癌总死亡人数的 19%^[1],因此探究 ALD 发病机制,寻求治疗靶点,是亟

待解决的。

肠道微生物包含细菌、真菌、病毒、古生菌和原生生物^[2]。近年来,有大量研究揭示了以细菌为主的肠道菌群与 ALD 的关系,对于肠道真菌和肠道病毒在其中的作用尚未清楚,本文就 ALD 与肠道真菌和病毒的研究进展进行综述。

1 肠-肝轴与肠道菌群

肠-肝轴作为非真实存在的代谢器官,通过物质代

谢、免疫调节以及与神经内分泌系统的相互作用, 互相合作, 形成复杂的网络结构。正常情况下, 健康的肠道屏障由粘液屏障、肠上皮屏障和肠血管屏障 (GVB) 组成, 它共同保护身体免受外界的侵害。酒精可使肠道屏障受到破坏, 打破肠道微生态平衡, 肠道菌群移位, 内毒素通过门静脉到达肝脏^[3,4], 引起炎症, 加重肝脏损伤。

在酒精肝大鼠模型中, 大鼠肠道菌群会随着饮酒的时间具有相关性。此研究中^[5], 三组大鼠酒精喂养时间分别是 3 个月、6 个月、12 个月, 三组大鼠粪便的优势菌群和组成有变化。特别发现的是, 12 月喂养大鼠粪便微生物属中, 瘤胃球菌、粪球菌和链球菌异常丰富。在乙醇喂养 8 周小鼠模型中, 发现在肝脏及回肠粘液层的样本中, 普雷沃氏菌 (*Prevotella*) 的数量增加^[6], 提示饮酒引起肠道菌群变化, 通过受损的肠道屏障, 菌群移位至肝脏, 进一步加重的肝脏的炎症反应或者损伤。因此研究酒精肝患者或者动物模型的肠道菌群变化, 可进一步探索 ALD 的发病机制, 为酒精肝患者治疗提供新的作用靶点, 为 ALD 诊疗提供新思路。已有大量实验和综述阐述了肠道细菌与 ALD 的关系^[3,5,7-11], 但是对真菌和病毒研究较少, 我们着重讨论肠道真菌和肠道病毒在 ALD 的作用。

2 肠道真菌

2.1 肠道真菌组成

真菌作为微生物不可或缺的一部分, 在自然界中广泛存在^[12]。与植物、动物、大气环境中共存, 并维持一种平衡, 因为其丰度低于其他菌属, 常常被忽略, 当平衡被打破时, 真菌占主导时才会被发现。同样, 在肠道微生物的组成中, 真菌丰度远低于细菌丰度^[13], 真菌约占粪便生物组的 0.03%^[14]。由于高通量测序等检测技术的发展, 肠道真菌的检出引起人们的重视, 其可能是致病菌。成人肠道真菌主要由子囊菌 (*Ascomycetes*)、担子菌 (*Basidiomycetes*) 和接合菌 (*Zygomycetes*) 三门组成。它们受饮食、环境、宿主免疫等多重因素的影响^[15]。汉逊德巴利酵母 (*Debaryomyces hansenii*) 和胶红酵母 (*Rhodotorula mucilaginosa*) 在 10 天和 3 月龄的婴儿肠道中真菌丰度最高, 而在出生后 1-2 岁的婴儿肠道中, 肠道真菌发生了变化, 酿酒酵母 (*S. cerevisiae*) 是丰度最高的真菌种^[16]。而在这时, 肠道真菌逐渐成熟稳定并接近于成人肠道真菌组成^[17]。有些学者认为, 肠道真菌不存在定植于正常健康人群肠道中^[18]。在健康志愿者中进一步检查了两种丰富的真菌, 酿酒酵母和白色念珠菌。当食用不含酿酒葡萄球菌的饮食时, 粪便中检测不到酵母菌, 而更频繁地清洁牙齿的健康人群相比下, 粪

便中白色念珠菌的水平相对较低^[18]。因此, 针对肠道真菌的组成和在人体的定植的研究仍处于初步阶段, 未来需要大量的数据研究, 更进一步的检测手段来提高对这一方面的认识。

2.2 肠道真菌与 ALD 的关系

酒精使用与肠道真菌的变化相关, ALD 患者部分肠道真菌丰度降低, 某些血清抗真菌抗体升高。在一组临床对照试验中, 收集酒精使用障碍者 (alcohol use disorder, AUD) 和健康对照者的粪便标本, 进行 ITS 测序, 进行比较肠道真菌的种类和数量, 发现 AUD 中念珠菌属 (*Candida*)、德巴利酵母属 (*Debaryomyces*)、毕赤酵母属 (*Pichia*)、克鲁维酵母属 (*Kluyveromyces*)、伊萨酵母属 (*Issatchenkia*)、白念珠菌属 (*Candida albicans*)、涎沫念珠菌 (*Candida zeylanoides*) 丰度均显著高于对照组^[19]。值得注意的是, AUD 患者戒酒 2 周后其肝功能改善的水平与肠道念珠菌和马拉色菌丰度降低以及血清抗-白念珠菌 IgG 水平降低有关^[19]。因此, 针对肠道念珠菌和马拉色菌的治疗, 可能作为改善 ALD 患者预后的治疗靶点, 需要进一步研究来验证这一观点。Sonja 的一项临床研究^[20], 发现 AH 患者的血清抗酿酒酵母抗体 (*Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies*, ASCA) 水平显著高于 AUD 和健康对照组, 血清 ASCA 升高, AH 患者死亡率上升, 因此 ASCA 水平可作为 AH 患者的预后指标。

2.3 肠道真菌促进 ALD 进展的机制

根据以往研究, 我们推测肠道真菌可能从以下方面发挥作用: 一方面肝脏库普弗细胞的 C 型凝集素结构域家族 7 成员 A (C-type lectin domain family 7 member A, CLEC7A) 可以与真菌的细胞壁成分 β -葡聚糖结合, 释放 IL-1 β , 从而促进小鼠肝脏炎症^[21]。炎症小体和 IL-1 β 驱动酒精诱导的肝脏炎症、脂肪变性、损伤和纤维化的发病机制, C57BL/6 WT 小鼠模型和 (Casp-1) 半胱氨酸蛋白酶 1 敲除小鼠模型对比, 喂养乙醇饲料 4 周后, 后者血清 IL-1 β 水平显著降低, 进一步分析提示 Casp-1 的缺失阻止了促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6、趋化因子 MCP-1 和抗炎细胞因子 IL-10 的增加, 从而肝脏损伤减少^[22]。另一方面, 与肠道真菌产生的代谢物相关。白色念珠菌分泌的念珠菌素可以通过肠漏进入肝脏, 激活宿主免疫反应, 从而加重肝脏损伤^[23]。念珠菌素通过增加小鼠肝脏中 IL-1 β 及趋化因子的表达, 从而促进免疫细胞的招募和诱导肝细胞死亡^[2]。此外, 近期一项研究发现 ALD 小鼠粪便中的季也蒙念珠菌 (*Meyerozyma guilliermondii*) 及代谢物质如前列腺素 E2 显著增

加。更进一步研究, 在无真菌小鼠体内接种季也蒙念珠菌后, 经花生四烯酸生物转化产生的前列腺素 E2, 会加重 ALD^[24]。

3 肠道病毒

3.1 肠道病毒的组成

人类肠道微生物群是种类多样化的微生物联合体, 对于肠道细菌组成部分的研究较多, 而对于肠道病毒的研究较少, 高通量宏基因组测序技术的发展使得对肠道病毒的研究进一步实现, 肠道病毒和肠道噬菌体的数据库开始建立、不断地扩大和更新。人类肠道中含有大量的病毒, 绝大多数是噬菌体。人类肠道噬菌体具有高度的个体特异性^[25]。根据现有数据库, 97.7%的病毒群是噬菌体, 2.1%是真核病毒, 0.1%是古细菌病毒^[26]。

3.2 肠道病毒与 ALD 的关系

由于感染真核生物的病毒大多数为 RNA 病毒^[27], 遗传物质具有不稳定性, 人类对于肠道病毒的研究具有一定的难度, 其对于人类健康和疾病的发生发展的作用仍在探索中。Jiang 等^[28]通过研究 ALD 患者粪便样本中病毒组, 比较种类和数量, 发现 AH 患者变化最显著。在 AH 患者的粪便样本中, 大肠杆菌噬菌体 (*Escherichia phages*)、肠杆菌噬菌体 (*Enterobacteria phages*) 和肠球菌噬菌体 (*Enterococcus phages*) 的丰度增加, 细小病毒科 (*Parvoviridae*) 和疱疹病毒科 (*Herpesviridae*) 等病毒的数量也显著增加。

部分病毒与 ALD 进展相关, 葡萄球菌噬菌体 (*Staphylococcus phages*) 和疱疹病毒科与疾病严重程度的升高具有相关性^[28], 在以 90 天死亡率为研究结局时, 同样具有正相关性。在人类粪便样本中, 可发现人类疱疹病毒, 比如人疱疹病毒 6 型^[29]和人疱疹病毒 8 型^[30,31]与 ALD 的严重程度具有相关性。EB 病毒并非嗜肝病毒, 常常导致肝脏损伤, 引起转氨酶升高, 发病机制尚不清楚。在一项临床回顾性研究中^[32], 将肝硬化患者分为 EB 病毒感染组和非感染组, 比较其肝功能和死亡率, 发现 EB 病毒感染组 Child-Pugh 评分更高、慢加急性肝衰竭的发生率更高, 预后更差, 提示 EB 病毒的激活会加重肝脏损伤, 同样也可能会加重 AH 的发展。

3.3 肠道病毒促进 ALD 进展的机制

肠道病毒可能通过与肠道菌群的多重相互作用来影响 ALD 的发生发展。噬菌体是肠道病毒的主要组成部分, 噬菌体可感染细菌, 可通过对细菌的裂解调节细菌丰度作用于宿主^[33]。在一项临床研究中, 利用基因组学技术分析肝硬化患者粪便中细菌和噬菌体变化, 肠道噬菌体与肝硬化病变程度及预后关系不大, 但是发现细

菌和噬菌体的相互作用表现在产氨的链球菌属上^[34]。此外, 肠道细菌可以通过噬菌体裂解转移成额外基因组 (如抗生素抗性基因或细菌毒力因子), 调节细菌的毒力和适应性, 并改变肠道微生物群的组成^[35]。

肠道病毒组可以直接与宿主免疫系统相互作用。肠道免疫系统由肠上皮内淋巴细胞 (IELs)、固有层淋巴细胞 (LPLs) 和派尔集合淋巴结 (PPs) 组成, IELs 包含很多 (TCR) $\gamma\delta$ T 淋巴细胞 and CD8 $\alpha\alpha$ +T 淋巴细胞。它们可能参与 ALD 的发病机制^[36,37]。有研究^[38]表明, 共生病毒对 CD8 $\alpha\alpha$ +TCR- $\alpha\beta$ +和 CD8 $\alpha\beta$ +TCR- $\alpha\beta$ + IELs 的稳态至关重要, 更揭示了抗原呈递细胞 (APC) 中的视黄酸诱导基因 I (RIG-I) 信号可以通过 MAVS-IRF1-IL-15 轴识别共生病毒, 促进 IL-15 的产生, 维持 IELs 的稳态, 并预防炎症和组织损伤。Gogokhia 等人的研究报道^[39], 噬菌体通过 Toll 样受体 9 (TLR9) 依赖途径激活 IFN- γ 并加剧结肠炎。并且发现溃疡性结肠炎患者中噬菌体丰度的增加与粘膜 IFN- γ 反应相关。噬菌体处理的无菌小鼠, 它的肠道免疫细胞会扩增。这些可以说明噬菌体可以调节粘膜免疫来影响宿主健康及疾病的发生发展。

总而言之, 肠道噬菌体是肠道微生物组的主要组成部分, 在人体与疾病的作用机制尚未明确。我们从肠道噬菌体与肠道菌群、肠道免疫或者说是宿主免疫系统的角度出发, 客观描述其在 ALD 患者或者肝硬化患者的变化、免疫分子水平的变化, 来阐述其存在的关系, 来推测其作用机制, 为 ALD 患者的治疗提供新的作用靶点。为做到这一点, 仍需要更多进一步的研究。

4 治疗

对于 ALD 患者的治疗, 临床上暂无特异性治疗, 常规使用改善肝功能药物是目前常规治疗手段。对于 ALD 患者基于肠道微生态治疗方案的相关研究, 有益生菌及益生元、抗生素及真菌相关治疗、噬菌体和粪便菌群移植。鉴于有大量研究对于肠道细菌类的治疗方案, 本文着重于肠道真菌和肠道病毒相关治疗手段。

4.1 抗真菌治疗

对于肝硬化失代偿期患者, 可利福昔明抗感染治疗, 对于腹膜炎和肝性脑病^[40-42]的发生有一定的预防作用。予以酒精性肝硬化小鼠模型醋酸锌联合利福昔明治疗, 可以防止肝纤维化进展^[43]。也有研究发现在酒精暴露的小鼠中给予抗真菌药物可以减少肠道真菌的过度生长, 并改善乙醇诱导的肝病^[21,24]。IL-1 受体拮抗剂减少 IL-1 的产生, 可改善小鼠炎性小体依赖性酒精性脂肪性肝炎^[22]。

4.2 益生真菌

布拉氏酵母菌 (*Saccharomyces boulardii*) 是酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 的一个亚种, 为单一菌株, 对于临床腹泻患者疗效较佳^[44, 45]。布拉氏酵母菌通过降低 TNF- α 和 IL-6 水平和功能以及重新平衡肠道微生物群来减轻小鼠溃疡性结肠炎的癌变^[46]。在一项临床随机对照试验中, 布拉氏酵母菌辅助根治幽门螺旋杆菌, 可减轻其不良反应的发生^[47]。ALD 患者使用是否可以通过调节肠道微生态来减轻 ALD 患者的肝脏损伤, 需要进一步的研究证明。

4.3 噬菌体

Duan 等^[48]利用噬菌体治疗 ALD 小鼠模型, 该噬菌体靶向溶细胞素阳性粪肠球菌, 减少溶细胞素向肝脏移位, 从而减轻 ALD 小鼠的肝脏损伤。Belleghem^[49]等人研究发现, 在外周血单核细胞宿主水平上, 铜绿假单胞菌噬菌体可使单核细胞发生免疫反应, 表现为抗炎作用的细胞因子基因表达水平的上调。Mendes 等^[50]应用 3 种噬菌体联合的鸡尾酒疗法, 诱导小鼠肠道免疫反应, 表现抗炎和组织修复作用。针对多重耐药菌的噬菌体静脉注射疗法, 在哺乳动物水平上^[51, 52], 表现为较好的安全性和药物代谢。目前噬菌体疗法尚在动物试验阶段, 并未广泛应用于临床, 有待于进一步研究。

5 讨论

对于 ALD 患者, 在常规治疗的基础上, ALD 基于肠道微生态失衡的治疗方法具有一定的前景, 寻找新的治疗靶点, 仍需大样本研究和临床验证。前期已有大量的研究对于肠道菌群对于肝病的研究, 不能忽视的是真菌和病毒在其中的参与, 通过饮食、环境、宿主免疫相互作用、协同调节。随着高通量测序等检测技术的发展和提高, 我们将揭示非细菌微生物群如肠道真菌、肠道噬菌体在人类中的作用, 对于保持健康、疾病的发生的参与。此外, 人类微生物群调查现在已经达到了一个关键的拐点。这要求我们从表面事实描述或相关性研究转向更深一步的因果关系探究, 并最终临床转化, 应用于人类健康防治。

参考文献

- [1] Huang D Q, Mathurin P, Cortez-Pinto H, et al. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(1): 37-49.
- [2] Gao W, Zhu Y, Ye J, et al. Gut non-bacterial microbiota contributing to alcohol-associated liver disease[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1984122.
- [3] Albillos A, De Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577.
- [4] Brescia P, Rescigno M. The gut vascular barrier: a new player in the gut-liver-brain axis[J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(9): 844-855.
- [5] Posteraro B, Paroni Sterbini F, Petito V, et al. Liver Injury, Endotoxemia, and Their Relationship to Intestinal Microbiota Composition in Alcohol-Preferring Rats[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2018, 42(12): 2313-2325.
- [6] Bluemel S, Wang L, Kuelbs C, et al. Intestinal and hepatic microbiota changes associated with chronic ethanol administration in mice[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 265-275.
- [7] Bajaj J S. Alcohol, liver disease and the gut microbiota[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(4): 235-246.
- [8] Lang S, Schnabl B. Microbiota and Fatty Liver Disease—the Known, the Unknown, and the Future[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(2): 233-244.
- [9] Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 30-6.
- [10] Chopyk D M, Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 849-863.
- [11] Adolph T E, Grander C, Moschen A R, et al. Liver-Microbiome Axis in Health and Disease[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(9): 712-723.
- [12] Peay K G, Kennedy P G, Talbot J M. Dimensions of biodiversity in the Earth mycobiome[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(7): 434-47.
- [13] Nash A K, Auchtung T A, Wong M C, et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 153.
- [14] Hillman E T, Lu H, Yao T, et al. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract[J]. *Microbes Environ*, 2017, 32(4): 300-313.
- [15] Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet

- and bacterial residents[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66019.
- [16] Willis K A, Purvis J H, Myers E D, et al. Fungi form interkingdom microbial communities in the primordial human gut that develop with gestational age[J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12825-12837.
- [17] Schei K, Avershina E, Oien T, et al. Early gut mycobiota and mother-offspring transfer[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 107.
- [18] Auchtung T A, Fofanova T Y, Stewart C J, et al. Investigating Colonization of the Healthy Adult Gastrointestinal Tract by Fungi[J]. *mSphere*, 2018, 3(2).
- [19] Hartmann P, Lang S, Zeng S, et al. Dynamic Changes of the Fungal Microbiome in Alcohol Use Disorder[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 699253.
- [20] Lang S, Duan Y, Liu J, et al. Intestinal Fungal Dysbiosis and Systemic Immune Response to Fungi in Patients With Alcoholic Hepatitis[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 522-538.
- [21] Yang A M, Inamine T, Hochrath K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2829-2841.
- [22] Petrasek J, Bala S, Csak T, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(10): 3476-89.
- [23] Moyes D L, Wilson D, Richardson J P, et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection[J]. *Nature*, 2016, 532(7597): 64-8.
- [24] Sun 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 PGE(2) to alcoholic hepatic steatosis[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1830693.
- [25] Shkoporov A N, Clooney A G, Sutton T D S, et al. The Human Gut Virome Is Highly Diverse, Stable, and Individual Specific[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 26(4): 527-541 e5.
- [26] Gregory A C, Zablocki O, Zayed A A, et al. The Gut Virome Database Reveals Age-Dependent Patterns of Virome Diversity in the Human Gut[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(5): 724-740 e8.
- [27] Bai G H, Lin S C, Hsu Y H, et al. The Human Virome: Viral Metagenomics, Relations with Human Diseases, and Therapeutic Applications[J]. *Viruses*, 2022, 14(2).
- [28] Jiang L, Lang S, Duan Y, et al. Intestinal Virome in Patients With Alcoholic Hepatitis[J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2182-2196.
- [29] Yurlov K I, Masalova O V, Kisteneva L B, et al. Human Herpesviruses Increase the Severity of Hepatitis[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(6).
- [30] Tsai J P, Tseng K C, Lin M N, et al. A high seroprevalence of human herpesvirus type 8 already present in patients with chronic hepatitis before the development of cirrhosis[J]. *Pathology*, 2019, 51(1): 86-90.
- [31] Chou A L, Huang W W, Tsao S M, et al. Human herpesvirus type 8 in patients with cirrhosis: correlation with sex, alcoholism, hepatitis B virus, disease severity, and thrombocytopenia[J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 130(2): 31-7.
- [32] Hu J, Zhang X, Yu G, et al. Epstein-Barr virus infection is associated with a higher Child-Pugh score and may predict poor prognoses for patients with liver cirrhosis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 94.
- [33] Keen E C, Dantas G. Close Encounters of Three Kinds: Bacteriophages, Commensal Bacteria, and Host Immunity[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(11): 943-954.
- [34] Bajaj J S, Sikaroodi M, Shamsaddini A, et al. Interaction of bacterial metagenome and virome in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy[J]. *Gut*, 2021, 70(6): 1162-1173.
- [35] Pirnay J P, Blasdel B G, Bretaudeau L, et al. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(7): 2173-9.
- [36] Cheroutre H, Madakamutil L. Acquired and natural memory T cells join forces at the mucosal front line[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(4): 290-300.
- [37] Cheroutre H L F, Mucida D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes[J]. *Nat Rev Immunol*.
- [38] Liu L, Gong T, Tao W, et al. Commensal viruses maintain intestinal intraepithelial lymphocytes via noncanonical RIG-I signaling[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(12): 1681-1691.

- [39] Gogokhia L, Buhrke K, Bell R, et al. Expansion of Bacteriophages Is Linked to Aggravated Intestinal Inflammation and Colitis[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(2): 285-299 e8.
- [40] European Association for the Study of the Liver. Electronic Address E E E, European Association for the Study of The L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 406-460.
- [41] Zeng X, Sheng X, Wang P Q, et al. Low-dose rifaximin prevents complications and improves survival in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(1): 155-165.
- [42] Wang Z, Hou W, Zhang W, et al. [Rifaximin improves clinical symptoms and short-term survival in cirrhotic patients with refractory type ascites][J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2022, 30(11): 1170-1174.
- [43] Fujimoto Y, Kaji K, Nishimura N, et al. Dual therapy with zinc acetate and rifaximin prevents from ethanol-induced liver fibrosis by maintaining intestinal barrier integrity[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(48): 8323-8342.
- [44] Pais P, Almeida V, Yilmaz M, et al. *Saccharomyces boulardii*: What Makes It Tick as Successful Probiotic?[J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(2).
- [45] Kazmierczak-Siedlecka K, Ruszkowski J, Fic M, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: A Non-bacterial Microorganism Used as Probiotic Agent in Supporting Treatment of Selected Diseases[J]. *Curr Microbiol*, 2020, 77(9): 1987-1996.
- [46] Wang C, Li W, Wang H, et al. *Saccharomyces boulardii* alleviates ulcerative colitis carcinogenesis in mice by reducing TNF-alpha and IL-6 levels and functions and by rebalancing intestinal microbiota[J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 246.
- [47] Sjomina O, Polaka I, Suhorukova J, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of *H. pylori* eradication treatment with and without *Saccharomyces boulardii* supplementation[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2023.
- [48] Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease[J]. *Nature*, 2019, 575(7783): 505-511.
- [49] Van Belleghem J D, Clement F, Merabishvili M, et al. Pro- and anti-inflammatory responses of peripheral blood mononuclear cells induced by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* phages[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8004.
- [50] Mendes B G, Duan Y, Schnabl B. Immune Response of an Oral *Enterococcus faecalis* Phage Cocktail in a Mouse Model of Ethanol-Induced Liver Disease[J]. *Viruses*, 2022, 14(3).
- [51] Wang S-Y T X, Liu Z-Q, Ma H, Liu T-B, Yang Y-Q, Ying Y, Gao R-Y, Zhang D-Z, Ma Y-F, Chen K, Lin L, Jiang Z-H, Yu J-L. . Pharmacokinetics and safety evaluation of intravenously administered *Pseudomonas* phage PA_LZ7 in a mouse model. [J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(1): e0188223.
- [52] Tan X, Chen K, Jiang Z, et al. Evaluation of the impact of repeated intravenous phage doses on mammalian host-phage interactions[J]. *J Virol*, 2024, 98(1): e0135923.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS