Modern Practical Medicine, February 2025, Vol.37, No.2

·临床研究·

# 酒精性肝病患者白细胞介素37的表达及与调节性T细胞的相关性研究

金浩然，郭渔，顾颖颖，潘一枝，王心若，王珏，林晶晶，许烂漫

**【摘要】目的** 探讨酒精性肝病（ALD）患者白细胞介素37（IL-37）的表达情况及与调节性T细胞（Treg）的相关性。**方法** 收集2022年3月至2024年2月宁波市医疗中心李惠利医院收治的ALD患者108例，分为酒精性肝炎（AH）组（$n$=62），酒精性肝硬化（AC）组（$n$=46），另收集同期本院健康体检者30例为健康对照组（HC）。收集各组一般临床资料和检验结果，包括血清IL-37、IL-18表达水平，外周血单个核细胞（PBMCs）中Treg细胞的比例并分析IL-37、IL-18与Treg细胞之间的相关性。检测19例行肝移植的ALD患者和7例正常供肝组织中IL-37的表达水平。**结果** 与HC组相比，AH及AC组血清IL-37水平显著升高（$Z$=3.02、5.78，均$P$＜0.05），且AC组高于AH组（$Z$=3.52，$P$＜0.05）。血清IL-37与IL-18、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、碱性磷酸酶（ALP）、γ-谷氨酰转肽酶（GGT）、AST/丙氨酸氨基转移酶（ALT）及总胆红素（TBil）均呈正相关（$r$≥0.22，均$P$＜0.05），与白蛋白（ALB）、高密度脂蛋白（HDL）及低密度脂蛋白（LDL）均呈负相关（$r$=−0.42、−0.29、−0.25，均$P$＜0.05）。AH组肝内IL-37水平较HC组升高，而AC组较AH组降低（$Z$=2.40、2.70，均$P$＜0.05）。AC组Treg细胞比例均低于HC、AH组（$t$=4.83、4.67，均$P$＜0.05），且与血清IL-37、IL-18水平呈显著负相关（$r$=−0.56、−0.58，均$P$＜0.05）。**结论** IL-37在ALD中的表达与其病情严重程度密切相关，且可能参与Treg细胞免疫调控。

**【关键词】** 酒精性肝病；白细胞介素-37；调节性T细胞；白介素-18；肝硬化

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.009

**【中图分类号】** R575.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)02-0146-05

酒精性肝病（ALD）是全球最常见的慢性肝病之一，病程上可从ALD进展为肝硬化及肝癌。据统计8%～20%的ALD可发展为肝硬化，而3%～10%的酒精性肝硬化可进展为肝癌，且ALD患者往往存在酒精依赖、依从性差等特点，多数患者就诊时已发展为肝硬化、肝癌等终末期阶段[1]，造成沉重社会负担。白介素（IL）-37是近年来新发现的IL-1家族成员，是重要的抗炎细胞因子，参与了多种免疫性疾病的调控[2-3]，其在细胞内可与Smad3结合，抑制促炎细胞因子的生成；在细胞外可与IL-18受体α链（IL-18Rα）和IL-1受体8（IL-1R8）形成复合物，抑制核因子κB（NF-κB）和丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路发挥抗炎作用[4]。但目前IL-37在ALD中的表达及机制尚不明确。因此，本研究探讨IL-37在ALD患者血清和肝组织样本中的表达情况，分析IL-37在ALD患者中的意义及其与Treg细胞的相关性，为ALD的防治提供新思路，现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2022年3月至2024年2月于宁波市医疗中心李惠利医院就诊的108例ALD患者，其中男83例，女25例；年龄（51.3±10.3）岁。纳入患者均符合《酒精性肝病防治指南（2018更新版）》中的诊断标准[5]：（1）酒精性肝炎。长期饮酒史（＞5年），折合乙醇量男性≥40 g/d，女性≥20 g/d；或2周内有大量饮酒史，折合乙醇量≥80 g/d，伴丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、γ-谷氨酰转肽酶（GGT）等指标升高且影像学提示脂肪肝；（2）酒精性肝硬化。在ALD基础上有肝硬化临床表现和血清生化指标、瞬时弹性成像及影像学改变。排除标准：（1）年龄＞70岁或＜18岁；（2）确诊或怀疑合并恶性肿瘤者；（3）合并病毒性肝炎、自身免疫性肝病等其他肝病者；（4）合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病者；（5）合并获得性免疫缺陷综合

**基金项目：** 浙江省基础公益研究计划项目（LY21H030004）；宁波市科技计划项目（2022J253）

**作者单位：** 315040 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院（金浩然、郭渔、顾颖颖、潘一枝、林晶晶）；宁波大学附属人民医院（王心若、王珏、许烂漫）

**通信作者：** 许烂漫，Email：13587646315@163.com

征（AIDS）、梅毒等感染者；（6）合并严重的心、肺、脑等脏器重大疾病者；（7）孕期或哺乳期妇女。选取同时期 30 例健康体检者为健康对照组（HC 组），与病例组年龄相匹配，无肝脏病史、无长期饮酒史。另收集 26 例肝组织标本进一步研究 IL-37 于肝内的表达情况，7 例来源于我院 ALD 患者肝活检组织，12 例来源于我院肝移植 ALD 患者病肝组织，7 例来源于肝移植中供肝常规活检组织。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准（KY2022SL065-01），所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　IL-37、IL-18 水平检测　采集空腹时静脉血，室温静置 30 min 后离心，分离血清并保存于–80℃冰箱。根据 ELISA 试剂盒（CSB-E16185h、CSB-E07450h，华美生物公司，中国）说明书检测血清 IL-37、IL-18 浓度。

1.2.2　流式细胞术检测外周血单个核细胞（PBMCs）中 Treg 细胞比例　采集 40 例研究对象 EDTA 抗凝血，密度梯度离心法分离 PBMCs，重悬于含有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基并计数。取流式管，每管加入约 $5\times10^5$ 个细胞，加入 2 ml 流式缓冲液，涡旋，4 ℃ 300 r/min 离心 7 min，弃上清。加入 5 μl CD4-FITC 抗体（566911，BD）、20 μl CD25-APC 抗体（555434，BD）、0.1 μl FVS780（565388，BD），4 ℃避光孵育 30 min。加入 2 ml 流式缓冲液，涡旋，4 ℃ 300 r/min 离心 7 min，弃上清。加入固定破膜剂 1 ml，4 ℃避光孵育 50 min。加入流式缓冲液 2 ml，涡旋，4 ℃ 400 r/min 离心 7 min，弃上清。加入 20 μl FoxP3-PE（12-4774-42，Thermo）抗体，4 ℃避光孵育 50 min。加入流式缓冲液 2 ml，涡旋，4 ℃ 400 r/min 离心 7 min，弃上清。加入流式缓冲液 350 μl 重悬，上机检测。

1.2.3　免疫组化　将石蜡包埋肝组织以 4 mm 连续切片，以二甲苯、乙醇梯度脱蜡水化，柠檬酸抗原修复缓冲液（pH 6.0）抗原修复；3%过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶，血清封闭 30 min；加入 IL-37 单克隆抗体（60296-1-Ig，Proteintech），4°过夜孵育；磷酸盐缓冲液（PBS）洗涤后滴加二抗，室温孵育 50 min；PBS 洗涤，二氨基联苯胺显色后苏木精复染，脱水透明，中性树胶封片。通过 Image J 软件对扫描图像进行量化分析肝脏中 IL-37 表达情况。

1.3　统计方法　采用 Graph Pad Prism 9 软件进行统计分析。计数资料以例表示，采用 $\chi^2$ 检验。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，采用单因素方差分析；非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示，采用 Kruskal-Wallis 检验。相关性分析中，正态分布数据采用 Pearson 检验，非正态分布数据采用 Spear-man 相关性分析。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2　结果

2.1　3 组临床资料比较　将 108 例 ALD 患者分为酒精性肝炎（AH）组（$n$=62）和酒精性肝硬化（AC）组（$n$=46）。3 组年龄、性别差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。与 HC 组相比，AH 组患者 ALT、AST、GGT 水平均升高（均 $P<0.05$）。AC 组患者 AST、ALP、TBil 水平较 HC 组显著升高（均 $P<0.05$），ALB、HDL 水平显著降低（均 $P<0.05$）。与 AH 组相比，AC 组 AST、ALP、TBil 均显著升高（均 $P<0.05$），ALB、HDL 水平显著降低（均 $P<0.05$），见表 1。

2.2　血清 IL-37、IL-18 的表达水平　3 组 IL-37、IL-18 差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。与 HC 组相比，IL-37 在 AH 组、AC 组显著升高（$Z$=3.02、5.78，均 $P<0.05$），且 AC 组高于 AH 组（$Z$=3.52，$P<0.05$）。AC 组 IL-18 水平均高于 AH 组、HC 组（$Z$=2.68、6.40，均 $P<0.05$），见表 2。

2.3　血清 IL-37、IL-18 与临床指标的相关性　血清 IL-37 与 IL-18 呈正相关（$r$=0.52，$P<0.05$）。血清 IL-37 水平与 AST、ALP、GGT、TBil 及 AST/ALT 水平均呈显著正相关（$r\geqslant0.22$，均 $P<0.05$）；与 ALB、HDL、LDL 水平均呈显著负相关（$r$=–0.42、–0.29、–0.25，均 $P<0.05$）。

2.4　IL-37 在 ALD 肝组织中的表达　选取 7 例 HC 组、6 例 AH 组、13 例 AC 组肝组织进行染色观察。HE 染色结果显示，与 HC 组相比，AH 组患者肝细胞发生气球样变，有大小泡混合性脂肪变性，可见脂肪肉芽肿和点灶状坏死；AC 组患者肝组织间质纤维化，假小叶形成，伴小胆管增生、多量炎细胞浸润，部分肝细胞溶解性坏死及胆汁淤积。免疫组化结果表明 HC 组肝组织 IL-37 表达呈弱阳性，AH 组 IL-37

Modern Practical Medicine, February 2025, Vol. 37, No. 2

表达较 HC 组显著升高（$Z$=2.40，$P$ < 0.05），而 AC 组 IL-37 表达水平较 AH 组有所降低（$Z$=2.70，$P$ < 0.05），见图 1 ～ 2。

2.5　3 组 Treg 细胞比例及与血清 IL-37、IL-18 水平相关性分析　3 组 Treg 细胞比例差异均有统计学意义（$F$=18.99，$P$ < 0.05）。AC 组 Treg 细胞比例均低于 HC 组、AH（$t$=4.83、4.67，均 $P$ < 0.05）。AH 组 Treg 细胞比例低于 HC 组降低，但差异无统计学差异（$t$=2.04，$P$ > 0.05）。Treg 细胞比例与血清 IL-37、IL-18 水平均呈显著负相关（$r$=–0.56、–0.58，均 $P$ < 0.05），见图 3。

## 3　讨论

ALD 是导致慢性肝病的主要原因之一，多数 ALD 患者确诊时已处于疾病中晚期阶段[1]。酒精性肝硬化患者 1 年内发生自发性腹膜炎、食道胃底静

表 1　3 组一般资料比较

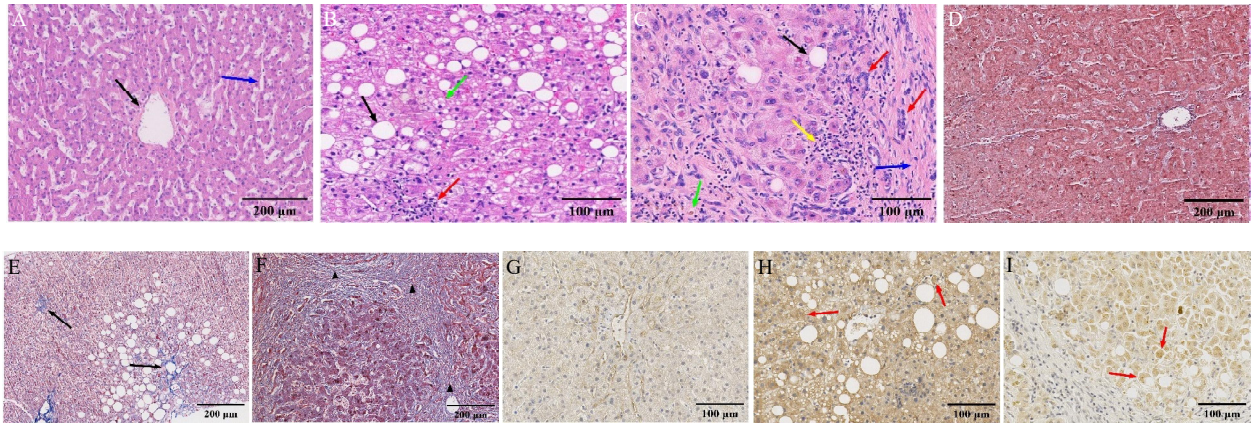
| 指标 | HC 组（$n$=30） | AH 组（$n$=62） | AC 组（$n$=46） | $H(F)[\chi^2]$值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性别（男/女，例） | 20/10 | 48/14 | 35/11 | [1.31] | > 0.05 |
| 年龄（岁） | 50.9±9.2 | 49.8±10.2 | 53.3±10.2 | （2.63） | > 0.05 |
| ALB（g/L） | 48.25（47.20，49.23） | 47.55（44.63，49.90） | 34.85（31.70，45.90）$^{ab}$ | 53.39 | < 0.05 |
| ALT（U/L） | 17.50（15.00，25.00） | 37.50（25.75，58.00）$^{a}$ | 29.50（19.75，42.25）$^{ab}$ | 30.47 | < 0.05 |
| AST（U/L） | 20.00（17.00，22.25） | 27.00（23.00，39.00）$^{a}$ | 36.00（24.75，57.75）$^{ab}$ | 37.90 | < 0.05 |
| ALP（U/L） | 73.50（52.50，84.75） | 76.00（62.75，91.75） | 90.00（66.00，137.00）$^{ab}$ | 10.94 | < 0.05 |
| GGT（U/L） | 16.50（13.00，22.25） | 85.00（50.75，132.80）$^{a}$ | 74.00（47.25，279.5）$^{a}$ | 57.58 | < 0.05 |
| AST/ALT | 1.00（0.89，1.29） | 0.70（0.57，0.97）$^{a}$ | 1.46（0.99，2.00）$^{b}$ | 40.40 | < 0.05 |
| TBil（μmol/L） | 12.60（9.05，18.05） | 12.10（9.55，15.85） | 25.00（13.33，46.00）$^{ab}$ | 23.29 | < 0.05 |
| Cr（μmol/L） | 69.60（58.70，83.38） | 71.40（63.78，78.78） | 70.85（56.18，79.55） | 0.69 | > 0.05 |
| HDL（μmol/L） | 1.36（1.23，1.66） | 1.25（1.07，1.45） | 1.12（0.70，1.38）$^{ab}$ | 16.19 | < 0.05 |
| LDL（μmol/L） | 2.66（2.09，3.17） | 3.06（2.61，3.31） | 2.19（1.41，3.11）$^{b}$ | 15.53 | < 0.05 |
| UA（μmol/L） | 366.1±93.60 | 414.5±97.87 | 394.2±145.3 | （1.81） | > 0.05 |

注：ALB 为白蛋白；ALT 为丙氨酸氨基转移酶；AST 为天冬氨酸氨基转移酶；ALP 为碱性磷酸酶；GGT 为谷氨酰转肽酶；TBil 为总胆红素；Cr 为肌酐；HDL 为高密度脂蛋白；LDL 为低密度脂蛋白；UA 为尿酸。与 HC 组比较，a$P$ < 0.05；与 AH 组比较，b$P$ < 0.05

表 2　血清 IL-37、IL-18 水平　pg/ml

| 指标 | HC 组（$n$=30） | AH 组（$n$=63） | AC 组（$n$=46） | $H$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| IL-37 | 38.16（32.24，45.89） | 45.22（36.25，67.72）$^{a}$ | 71.57（47.68，87.47）$^{ab}$ | 34.14 | < 0.05 |
| IL-18 | 38.52（34.76，40.70） | 61.31（42.84，75.18）$^{a}$ | 77.45（54.18，139.50）$^{ab}$ | 41.17 | < 0.05 |

注：与 HC 组比较，a$P$ < 0.05；与 AH 组比较，$bP$ < 0.05




注：A 中黑色箭头示中央静脉，蓝色箭头示肝血窦；B 为中黑色箭头示大泡性脂肪变性，绿色箭头示小泡性脂肪变性，红色箭头示点灶状坏死；C 中黑色箭头示大泡性脂肪变性，黄色箭头示炎症细胞浸润，蓝色箭头示纤维组织增生，红色箭头示小胆管增生，绿色箭头示肝内胆汁淤积；E 中黑色箭头示窦周纤维化；F 中黑色三角形区域示肝组织纤维间隔，假小叶形成；H ～ I 中红色箭头示 IL-37 表达于肝细胞胞质内。A ～ C 为 HE 染色，D ～ F 为 Masson 染色，G ～ I 为免疫组化染色

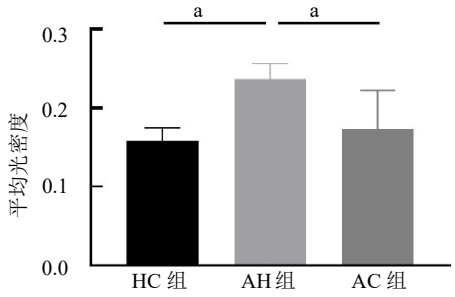
图 1　ALD 患者肝脏病理改变及肝组织 IL-37 表达情况

脉曲张破裂出血或肝性脑病等并发症的风险超过25%，5 年增至 50%[6]。因此，早期评估和靶向干预对提高 ALD 患者的生存质量和预后至关重要。

炎症反应是 ALD 病程进展中关键驱动因素之一[7]。酒精摄入可直接或间接破坏肠道微生态及黏膜屏障，造成内毒素血症和“肠肝轴”免疫失衡[8]，病原体相关分子模式（PAMPs）如脂多糖（LPS）和损伤相关分子模式（DAMPs）可激活 Toll 样受体 4（TLR4）/NF-κB、MAPK 等炎症通路，诱导促炎细胞因子如肿瘤坏死因子α（TNF-α）、白细胞介素 1β（IL-1β）增加[9]。IL-37 在炎症、免疫性疾病及肿瘤中具有广泛保护作用[3,10-11]，其可调节免疫细胞功能，抑制促炎因子的表达[12]；并通过与 IL-18 结合蛋白结合来抑制 IL-18 介导的炎症反应[13]。研究发现，IL-37 在慢性乙型肝炎、丙型肝炎中的表达升高，并与肝纤维化和肝癌预后相关[14-17]。而目前 IL-37 在 ALD 中的研究较少。本研究结果显示 ALD 患者血清 IL-37 水平较健康人群显著升高，酒精性肝硬化患者升高更为显著，且与 IL-18AST、GGT、AST/ALT 及 TBil 呈正相关（均 $P < 0.05$）。表明 ALD 患者肝脏炎症损伤导致促炎因子 IL-18 升高的同时也启动了抑炎反应，而抗炎因子 IL-37 的代偿性升高可能是机体启动的抗炎保护效应并在 ALD 病程中扮演着重要角色，但具体调控机制尚不明确。

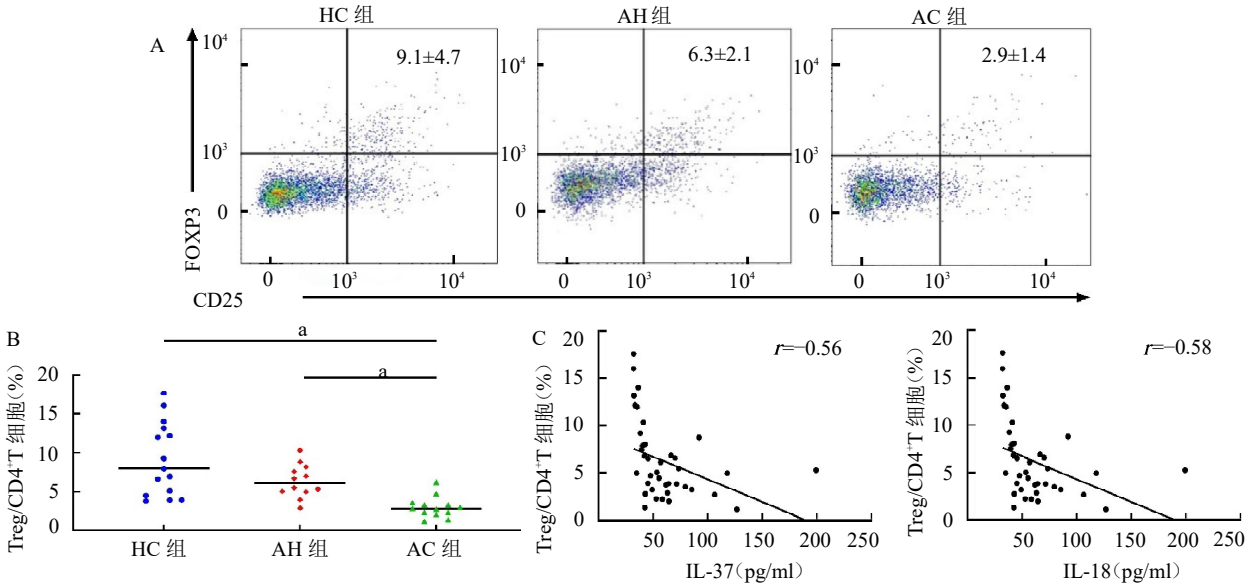
Treg 细胞是一群具有负向免疫调节功能的 T 细胞亚群，文献报道非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病 Treg 细胞缺乏会加重炎症损伤，提示 Treg 细胞在肝脏疾病中发挥重要保护作用[18-19]。前期动物实验表明 ALD 小鼠 Treg 细胞比例较正常组显著下降[20]。本研究结果显示 ALD 患者 Treg 细胞比例较健康人群显著下降，且 ALD 患者下降更为显著，提示 ALD 患者存在严重的炎症免疫失衡，且与 ALD 病程进展密切相关。本研究中，ALD 患者外周血 Treg 细胞比例与血清 IL-37 呈显著负相关（$r$=−0.56，$P < 0.05$），提示二者密切相关。有文献报道 IL-37 可通过上调 Treg 细胞表面 CTLA-4 和 FoxP3 的表达，增强其免疫抑制功能[12]。本研究中 ALD 患者血清和肝组织中 IL-37 水平均代偿性升高，但并没有增强 Treg 细胞功能，可能是因为 ALD 的炎症免疫紊乱环境导致 Treg 细胞分化成熟障碍，难以发挥 IL-37 的抗炎效应。

IL-37 不仅仅来源于外周 PBMCs，还在肝脏组




注：a$P < 0.05$

**图 2**　不同 ALD 病程患者肝组织中 IL-37 蛋白表达情况




注：A 为细胞流式检测图；B 为 3 组 Treg 细胞占 $CD4^+$T 淋巴细胞百分比。C 为 IL-18、IL-37 水平与 Treg 细胞比例相关性分析。a$P < 0.05$

**图 3**　3 组 Treg 细胞比例及与 IL-37、IL-18 的相关性

织中表达。本研究肝组织病理结果显示，正常肝脏IL-37表达呈弱阳性，AH组显著增强，AC组则有所下降（$P < 0.05$），可能与纤维组织增生、假小叶形成及肝细胞数量的减少有关。

综上所述，ALD患者外周血及肝组织IL-37表达升高，并与Treg细胞负相关，提示IL-37信号通路有望成为ALD干预新靶点。下一步研究尚需扩大临床样本量，同时进一步体内外探索ALD模型中IL-37信号通路与Treg细胞之间的抗炎免疫调控机制。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 金浩然、郭渔：数据整理统计、论文撰写；顾颖颖、潘一枝：流式检测、ELISA；王心若、王珏、林晶晶：收集临床资料及标本；许烂漫：课题设计、课题指导、论文修改

## 参 考 文 献

[1] JOPHLIN L L, SINGAL A K, BATALLER R, et al. ACG clinical guideline: Alcohol-associated liver disease[J]. Am J Gastroenterol, 2024, 119(1): 30-54.

[2] GRIESSMAIR L, PIRRINGER L, MOUNTFORD S, et al. Expression of IL-37 correlates with immune cell infiltrate and fibrosis in pediatric autoimmune liver diseases[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2022, 74(6): 742-749.

[3] KACEM O, KAABACHI W, DHIFALLAH I B, et al. Elevated expression of TSLP and IL-33 in Behcet's disease skin lesions: IL-37 alleviate inflammatory effect of TSLP[J]. Clin Immunol, 2018, 192: 14-19.

[4] SU Z, TAO X. Current understanding of IL-37 in human health and disease[J]. Front Immunol, 2021, 12: 696605.

[5] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(5):939-946.

[6] JEPSEN P, OTT P, ANDERSEN P K, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study[J]. Hepatology, 2010, 51(5): 1675-1682.

[7] TILG H, MOSCHEN A R, SZABO G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2016, 64(3): 955-965.

[8] SZABO G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease[J]. Gastroenterology, 2015, 148(1): 30-36.

[9] SEHRAWAT T S, LIU M F, SHAH V H. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(5): 494-506.

[10] WEI X, LI Y, ZHANG G, et al. IL-37 was involved in progress of acute myeloid leukemia through regulating IL-6 expression[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 3393-3402.

[11] FENG X X, CHI G, WANG H, et al. IL-37 suppresses the sustained hepatic IFN-γ/TNF-α production and T cell-dependent liver injury[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 69: 184-193.

[12] WANG D W, DONG N, WU Y, et al. Interleukin-37 enhances the suppressive activity of naturally occurring $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38955.

[13] BUFLER P, AZAM T, GAMBONI-ROBERTSON F, et al. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(21): 13723-13728.

[14] DING S X, MA J B, HU Y R, et al. Outcomes of interferon/ribavirin therapy in patients with HCV defined by expression of plasma soluble human leukocyte antigen-G but not IL-37[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1398-1402.

[15] MENG J P, LUO P, BAI Y, et al. Entecavir downregulates interleukin-37 in patients with chronic active hepatitis B infection[J]. J Int Med Res, 2020, 48(1): 300060519884157.

[16] MOUNTFORD S, EFFENBERGER M, NOLL-PUCHTA H, et al. Modulation of liver inflammation and fibrosis by interleukin-37[J]. Front Immunol, 2021, 12: 603649.

[17] LI P, GUO H, WU K, et al. Decreased IL-37 expression in hepatocellular carcinoma tissues and liver cancer cell lines[J]. Oncol Lett, 2020, 19(4): 2639-2648.

[18] MA X, HUA J, MOHAMOOD A R, et al. A high-fat diet and regulatory T cells influence susceptibility to endotoxin-induced liver injury[J]. Hepatology, 2007, 46(5): 1519-1529.

[19] LONGHI M S, MA Y, BOGDANOS D P, et al. Impairment of $CD4^+$ $CD25^+$ regulatory T-cells in autoimmune liver disease[J]. J Hepatol, 2004, 41(1): 31-37.

[20] WEI L, PAN Y, GUO Y, et al. Symbiotic combination of Akkermansia muciniphila and inosine alleviates alcohol-induced liver injury by modulating gut dysbiosis and immune responses[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1355225.

**收稿日期：2024-11-28**

**（本文编辑：吴迪汉）**