

# 益生菌制剂在慢性肝脏疾病中的应用进展

高璐<sup>1,2\*</sup>, 于锋<sup>1#</sup>, 王坚<sup>2</sup>(1.中国药科大学临床药学教研室, 南京 210009; 2.南京市第二医院, 南京 210003)

中图分类号 R975;R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0426-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.49

**摘要** 目的:为促进益生菌制剂的临床合理使用提供参考。方法:查阅近年来国内外有关益生菌制剂治疗慢性肝脏疾病的研究文献,从发病机制、疗效、安全性和局限性几个方面进行综述。结果与结论:益生菌制剂作为一种新兴药物,近年来被应用于辅助治疗各类慢性肝脏疾病如酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝硬化、慢性肝衰竭等,取得了阶段性的成果。但其目前的基础和临床研究仍存在一些不足之处,尚不能确切证明益生菌制剂在慢性肝脏疾病中的治疗作用及安全性,尚需更多的基础研究和高质量的临床试验提供支持。

**关键词** 益生菌制剂;慢性肝脏疾病;应用;进展

肝肠具有共同的胚胎起源,使肝与胃肠道之间在整个生命历程中保持着密切关系。独特的解剖构成使肠道来源的血液在流入人体循环系统之前必须经门静脉系统流经肝脏,而来自肠道的各种抗原(食物抗原、细菌产物及毒素)均可激活肝脏枯否细胞产生与释放细胞因子和炎症递质。肠道与肝脏之间各种内在关系的存在,是肠道疾病发生时肝功能恶化的基础,反之亦然。肠道正常菌群对宿主的作用主要有:(1)营养<sup>[1]</sup>;(2)防御<sup>[2]</sup>;(3)免疫调节<sup>[3]</sup>;(4)促进生长、抗衰老及抑制肿瘤<sup>[4]</sup>。由此可见,肠道正常菌群参与人体的生理、生化、病理和药理过程,与人体形成相互依存、相互受益、相互协调又相互制约的动态平衡统一体,可以被认为是人体后天获得的隐形“器官”<sup>[5]</sup>。根据世界卫生组织(WHO)和联合国粮农组织(FAO)联合专家组给出的定义,益生菌是活的微生物,当人体摄入足够量的时候可对人体产生有益的作用。其能促进肠道菌群平衡,保护厌氧菌,防止致病细菌过度生长,其含有生物屏障的重要成分,可发挥生物拮抗作用,其代谢产生的过氧化氢、细菌素、乙酸、乳酸等直接参与了肠道化学屏障的构建,可稳定肠黏膜屏障功能,抑制细菌易位(Bacterial translocation, BT),减少革兰阴性菌细胞壁外层的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)的产生和释放<sup>[6]</sup>,减少内毒素的合成,从而防止肠源性内毒素血症(Intestinal endotoxemia, IETM)的发生。目前,应用于人体的益生菌有乳酸菌、枯草杆菌、蜡样芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌和酵母菌等。近年来,益生菌制剂已被应用于多种原因导致的慢性肝脏疾病,并取得了阶段性的成果,本文拟就相关应用进展作一综述。

## 1 益生菌制剂在慢性肝脏疾病中的应用

### 1.1 慢性病毒性肝炎

肝炎病毒感染后,若人体免疫应答能够彻底清除被病毒感染的细胞,疾病就能痊愈;若机体免疫系统功能紊乱,对病毒的清除能力下降,病毒将持续存在,这就是引起慢性病毒性肝炎免疫耐受的主要原因。研究报道,慢性病毒性肝炎患者体内存在的IETM对其细胞免疫与体液免疫均有着重要影响:Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)家族中的TLR4是转导

LPS信号的主要跨膜受体,LPS耐受时,TLR4表达减少,树突状细胞(DC)分泌白细胞介素12(IL-12)和 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )受抑制,且肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1、IL-6等各种致炎因子表达下调<sup>[6]</sup>,由此减弱病毒性肝炎患者的防御机制,引起病毒持续感染及肝炎的慢性化。

一项研究显示,慢性丙型肝炎患者使用聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合利巴韦林治疗6个月后,获得病毒学应答组IETM均呈阴性,而非应答组中42%的患者IETM呈阳性,血LPS水平均值高达45 pg/ml<sup>[7]</sup>。另有研究表明,慢性乙型肝炎患者中,IETM阳性组与IETM阴性组相比,Th1型细胞因子水平明显下降,而Th2型细胞因子水平升高<sup>[8]</sup>。可见慢性病毒性肝炎患者体内长期持续存在的IETM可明显降低细胞免疫功能,导致肝炎病毒难以清除<sup>[9]</sup>。故提示在慢性病毒性肝炎治疗中,除抗病毒治疗外,清除患者存在的IETM可能会更有效地发挥抗病毒药物的作用,并避免病情反复。有研究发现,肠道中益生菌(双歧杆菌与乳酸菌)的数量增多后,乙型肝炎和丙型肝炎患者血中的LPS水平均能显著下降<sup>[10]</sup>。但尚未见将乙肝表面抗原滴度、乙肝E抗原转阴率或肝炎病毒拷贝数等作为评价指标的临床试验,所以益生菌制剂辅助机体清除肝炎病毒这一假设尚未得到证实。

### 1.2 酒精性肝病

在欧美等发达国家中,酒精性肝病(Alcoholic Liver Disease, ALD)是终末期肝病进行肝移植的第二大主要病因<sup>[11]</sup>,持续大量饮酒可以使酒精性肝炎进展为肝纤维化甚至肝硬化<sup>[12]</sup>。酒精性肝损伤作用机制大致可分为两种独立的但相互关联的途径:酒精对肝细胞的直接损伤和由LPS和细胞因子激活、免疫介导机制、纤维生成所造成的间接损伤。LPS可破坏微管丝细胞骨架进而破坏肠壁的屏障功能,然后通过肠肝轴向肠系膜淋巴结及肝脏转移,由此促进TNF- $\alpha$ 等炎症细胞因子表达增加,继而再次对肝脏细胞进行损伤破坏<sup>[13-14]</sup>。

实验结果表明,干酪乳杆菌和枯草芽孢杆菌能明显改善酒精性肝病小鼠血清抗氧化能力,对小鼠肝脏损害和肠道菌群失调有缓解作用<sup>[15]</sup>。临床试验表明,66例ALD患者使用益生菌制剂治疗5d后,与对照组(戒酒联合维生素治疗)相比,肠道中益生菌(双歧杆菌和乳酸菌)的数量明显升高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平明显下

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:gaolu08@126.com  
# 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:临床药学、药理学。电话:025-83271262。E-mail:yufengcpu@163.com

降 (AST: 76.43 vs. 54.67 U/L; ALT: 51.26 vs. 36.69 U/L)。故该研究者得出结论:对于ALD患者,短期服用益生菌制剂可以恢复肠道菌群并改善酒精性肝损伤<sup>[16]</sup>。相较于慢性病毒性肝炎,益生菌制剂在酒精性肝炎领域的研究更多,但缺乏临床大样本试验。

### 1.3 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指无过量饮酒史,以三酰甘油在肝脏内过度沉积为基础的慢性肝脏疾病,其在成人和儿童中的发病率都在升高。一部分NAFLD患者除广泛的脂肪堆积外,还存在肝细胞损伤和炎症,被称为非酒精性脂肪性肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。NAFLD的病谱为肝脏脂肪堆积→NASH→肝纤维化→肝硬化,进一步发展为肝衰竭、肝癌等终末期肝病。

NASH的发生机制可能包括“两个打击”,其中第一个打击是脂肪酸和三酰甘油在肝脏细胞内沉积过多,第二个打击是氧化应激及脂质过氧化反应。文献研究表明,肠道菌群与脂肪代谢及NASH的发病密切相关,肠内有两个主要菌群:Bacteroidetes(B群)与Firmicutes(F群),胖人与瘦人比较呈现B群较少而F群比例偏大<sup>[17]</sup>;并且,NASH患者存在肠道G<sup>-</sup>菌群与G<sup>+</sup>菌群之比(G<sup>-</sup>/G<sup>+</sup>)增高现象<sup>[18]</sup>;而最近的研究发现,NASH患者肠道内产生乙醇的细菌增加,导致外周血乙醇浓度升高,可能是此疾病的另外一个损伤来源<sup>[19]</sup>。

高脂饮食可引起小鼠LPS水平显著升高<sup>[20]</sup>,在人类也如此,脂质消化和乳糜颗粒分泌可促进从肠道吸收LPS。抗菌药物能通过抑制肠道G<sup>-</sup>菌产生LPS,从而改善肝功能,但长期应用抗菌药物会造成肠道细菌多样性降低,某些细菌在停止抗菌药物治疗数月后也不能恢复,致使生物拮抗能力下降,增加了外来微生物定植的机会<sup>[21]</sup>。许多降脂药虽然可能促使血脂在肝脏中进行迅速代谢分解,但是,有时根据病因病情不同,反而会促进脂质在肝内的蓄积,并对肝脏功能造成二次损伤。因而他汀类降脂药至今仍被明确禁止用于肝脏疾病活动期和不明原因肝脏转氨酶持续升高患者。所以,在探究治疗NAFLD和NASH的理想药物的过程中,研究者们将目光转向相对安全、经济的益生菌制剂。在小鼠高脂血症性脂肪肝病动物模型中,益生菌制剂能减轻肝脏纤维化<sup>[22]</sup>。临床试验结果也显示,益生菌制剂可明显改善NAFLD和NASH患者的肝脏氧化损伤及炎症损伤,益生菌制剂(枯草杆菌)可改善NAFLD患者血清TNF- $\alpha$ 水平,抑制IETM,减少NAFLD患者肝内脂肪沉积,具有改善肝功能作用<sup>[23]</sup>;还能降低总胆固醇、三酰甘油和尿素氮水平<sup>[24]</sup>。另外,66名NASH患者服用益生菌制剂6、12、18、25周后,血中ALT、TNF- $\alpha$ 、LPS水平均呈不同程度的降低<sup>[25]</sup>。综上所述,既有的动物实验和临床试验均显示益生菌制剂可改善NAFLD和NASH肝脏损伤。

### 1.4 肝硬化

肝硬化患者肝功能受损造成胆汁酸生成及摄取异常,腹腔内结合型胆汁酸浓度明显降低,减弱了对肠道有害菌的抑制作用,使肠道菌群失调,表现为双歧杆菌等厌氧菌数量明显减少,而肠杆菌、肠球菌等需氧菌数量明显增多,称为小肠细菌过度生长(Small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)。Morencos FC等<sup>[26]</sup>发现,30%的酒精性肝硬化患者有SIBO,Altamirano J等<sup>[12]</sup>研究证实,33%的肝硬化肝功能失代偿期门脉高压患者存在IETM。在肠道定植抗力下降时,细菌及LPS通过破坏的肠黏膜进入血液循环,会直接引起细菌感染,还会

激发全身炎症反应,影响机体血流状态,诱发自发性腹膜炎(Spontaneous bacterial peritonitis, SBP)、尿路感染、肺炎、菌血症、败血症、肝性脑病、肝肾综合征等并发症。尽管对于益生菌制剂能否降低门脉高压<sup>[27-28]</sup>及抑制BT<sup>[29-31]</sup>仍存在争议,但其可以通过调节肠道菌群、修复肠黏膜、促进肠道蠕动来防治肝硬化及其并发症已得到认可。一些临床研究已做了相关评估:益生菌制剂能改善肝硬化患者Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分<sup>[32-33]</sup>,减轻IETM<sup>[34]</sup>,还能使合并SBP的患者腹胀、腹痛、腹部压痛消失时间及体温、腹水中白细胞数复常时间减少<sup>[35]</sup>。故益生菌制剂对肝硬化及SBP有辅助治疗作用。

肝性脑病(Hepatic encephalopathy, HE)是肝硬化最严重的并发症之一。轻微肝性脑病(Minimal hepatic encephalopathy, MHE)患者形似正常,但多数存在操作能力低下和日常功能受损情况,存在极大的安全隐患。肝性脑病与肠道菌群失调的关系受到广泛关注,已有很多研究支持肠道菌群失调在肝性脑病的发生发展中起着一定的作用<sup>[36]</sup>。HE公认的发病机制主要是氨中毒学说。由肠道微生物分解含氮代谢产物所产生的氨是血氨的主要来源,而肝硬化患者存在的SIBO使尿素酶产生增加,通过分解尿素形成大量的氨,而使其血氨水平显著升高,导致氨中毒<sup>[4,37]</sup>。益生菌制剂能抑制腐败菌的繁殖,减少血氨来源,并通过降低肠道pH促进氨从肠道中排出,对肝硬化患者HE的发生有预防及治疗作用。汤绍辉等<sup>[34]</sup>对9篇报道的共429例肝硬化患者(益生菌治疗组223例,对照组206例)进行荟萃分析,发现益生菌制剂可明显缩短数字连接试验反应时间,有效降低血氨、ALT水平,减轻IETM,并降低HE发生率。2013年欧洲肝病学会主办的国际肝病大会上公布了一项来自印度的随机对照开放性研究结果:对于无HE病史的肝硬化患者,益生菌制剂能有效预防和治疗MHE。Shavakhi等<sup>[38]</sup>评估了益生菌制剂单独或与乳果糖联用对MHE的治疗效果,认为乳果糖和益生菌制剂对MHE的治疗都有效,但是益生菌制剂有长期效果,而乳果糖没有。以上研究表明,益生菌制剂对肝硬化及其并发症的治疗作用已得到广泛关注和认可。

流行病学和临床研究已证实,肝硬化患者易发生肝细胞癌变并伴有IETM和细胞免疫功能低下,IETM可能是肝硬化与肝癌之间必然联系之纽带。LPS通过激活其受体TLR4,诱导枯否细胞出现一系列生物学功能改变,包括吞噬功能和抗原递呈功能,从而造成细胞免疫缺陷和促进肝癌细胞生长。这样,肝硬化时肝细胞不断增生,突变的DNA不断复制,从而发生细胞转化,加上枯否细胞免疫监视功能障碍,最终就会导致肝癌的发生及进展<sup>[39]</sup>。故有学者提出:抑制BT以及清除LPS可能会有效改善肝硬化患者的肝功能,从而减少肝癌的发生及进展<sup>[40]</sup>,此外,研究认为益生菌制剂能通过抑制将前致癌物转化为活性致癌物的细菌生长,直接抑制肿瘤细胞生长<sup>[41]</sup>。

### 1.5 慢性肝衰竭

IETM是慢性肝衰竭(Chronic liver failure, CLF)发生和发展的重要机制之一,同时肝衰竭病程中肠道菌群失调、肠屏障功能不全会加重IETM。CLF患者的预后与其机体的LPS水平、炎症反应程度以及是否合并肝癌等因素有关。益生菌制剂可调节肠道菌群,抑制G<sup>-</sup>杆菌过度繁殖,从而降低血中LPS水平,减少并发症和降低病死率,已成为改善肝衰竭IETM的研究热点。张霖等<sup>[42]</sup>给予CLF患者益生菌制剂治疗1个月后,其血浆LPS和细胞因子水平均较对照组显著下降,肠道菌群情况得到显著改善。

CLF患者因肠道屏障功能障碍、免疫功能下降及过多的侵入性操作等原因,极易并发感染,故常需选用抗菌药物,而益生菌制剂对大多数抗菌药物都敏感,故有人提出抗菌药物和益生菌间隔序贯疗法<sup>[40,43]</sup>,错开服用时间从而提高疗效。另外,CLF患者长期应用广谱抗菌药物可引起肠道微生态失调进一步加重,当感染得以控制时,应及时停用抗菌药物,尽快加用益生菌制剂扶持,恢复肠道菌群<sup>[44]</sup>。

## 2 益生菌制剂的安全性和局限性

### 2.1 安全性

益生菌制剂具有将抗菌药物抗性基因转移至肠道内的其他原籍菌或是致病菌的潜在可能性,可能会导致细菌耐药的发生,而现有的研究不能完全证明没有发生转移。故欧洲食品安全局对申请安全资格认证(QPS)的微生物的安全性评价中要求:必须通过试验确定其中是否含有抗菌药物抗性基因。现有的大量随机对照试验证明了益生菌制剂的治疗作用,而关于菌株安全性评价及不良反应报道,尤其是长期安全性试验比较少,所以在广泛应用前,仍需通过大样本试验证实其安全性<sup>[45]</sup>。

此外,已有报道证明某些乳酸菌在特殊情况下可通过肠黏膜屏障进入血液循环,造成乳酸菌血症、心内膜炎等不良反应,但发病率极低<sup>[46]</sup>。美国Cleveland临床中心在长达15年中应用乳酸菌制剂后发生菌血症的仅有45例患者,并且这45例均合并有其他基础疾病,如癌症、糖尿病、免疫抑制状态等<sup>[47]</sup>。但在一项严重急性胰腺炎的重病患者服用益生菌制剂的研究中发现,益生菌组的并发症发生率、死亡率均高于安慰剂组<sup>[48]</sup>。虽然迄今为止的慢性肝病研究显示,益生菌制剂是安全的,但免疫抑制(如HIV感染者)、黏膜受损、重症疾病患者等特殊人群需经过彻底的安全性评估后,方能谨慎使用益生菌制剂。

### 2.2 局限性

由于益生菌制剂不被认为是药物,美国食品与药品管理局(FDA)把益生菌制剂划分为食物添加剂,没有按照药品来进行管理,故相关临床研究较稀缺,大规模和大样本的研究尚未见报道。国内关于其作用的研究报道也较少,仍有待循证医学的进一步证实<sup>[49]</sup>。另外,益生菌制剂种类繁多,现有研究中使用的益生菌制剂的剂型(单一或复合剂型)、菌株的种类、剂量、疗程、评价指标等不尽相同。2011年发表的一篇纳入7项随机、对照临床研究的荟萃分析<sup>[50]</sup>结果显示,临床试验之间的异质性较大,益生菌制剂的菌种、疗程、评价指标等不尽相同。所以迫切需要更多大量基础研究工作和随机对照试验来探究不同菌株益生菌制剂的药理作用和疗效,充分解释其在慢性肝病病理过程中的作用机制。

## 3 结语

综上所述,益生菌制剂在预防和治疗慢性肝脏疾病中能发挥一定的辅助作用,尤其是预防和治疗NAFLD、NASH及肝硬化并发症(HE和SBP)方面的疗效已得到一定的认可。益生菌制剂均通过口服给药,服药方便,生产成本较低,患者依从性好,但缺乏规范化的生产标准和给药方案,安全性也存在争议,未来需要高质量的临床研究提供支持。总之,益生菌制剂在临床已经受到越来越多的重视,相信随着对益生菌制剂的作用机制、临床应用、产品开放等各方面研究的不断深入,其适应症将逐步拓宽,在慢性肝脏疾病的预防和治疗中将发挥十分重要的作用。

## 参考文献

[1] Festi D, Schiumerini R, Birtolo C, et al. Gut microbiota

and its pathophysiology in disease paradigms[J]. *Digest Dis*, 2011, 29(6):518.

- [2] Kinross JM, Darzi AW, Nicholson J K. Gut microbiome-host interactions in health and disease[J]. *Genome Med*, 2011, 3(3):14.
- [3] Zhong L, Zhang X, Covasa M. Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer[J]. *World J Gastroentero*, 2014, 20(24):7 878.
- [4] O' Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ[J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(7):688.
- [5] Cesaro C, Tiso A, Del Prete A, et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases[J]. *Digest Liver Dis*, 2011, 43(6):431.
- [6] Broad A, Jones DE, Kirby JA. Toll-like receptor (TLR) response tolerance: A key physiological'damage limitation'effect and an important potential opportunity for therapy[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(21):2 487.
- [7] Caradonna L, Mastronardi ML, Magrone T, et al. Biological and clinical significance of endotoxemia in the course of hepatitis C virus infection[J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8:995.
- [8] 李红,韩德五,张素美,等.肠源性内毒素血症对乙型肝炎患者Th1/Th2平衡的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(12):939.
- [9] Dolganiuc A, Norkina O, Kodys K, et al. Viral and host factors induce macrophage activation and loss of toll-like receptor tolerance in chronic HCV infection[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(5):1 627.
- [10] Chen C, Li L, Wu Z, et al. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis[J]. *J Infect*, 2007, 54(1):98.
- [11] Deruytter E, Van Steenkiste C, Trépo E, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of recidivism, survival and risk factors predisposing to alcohol relapse[J]. *Acta Gastro-Ent Belg*, 2013, 76(3):282.
- [12] Altamirano J, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy[J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2011, 8(9):491.
- [13] Purohit V, Bode JC, Bode C, et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium[J]. *Alcohol*, 2008, 42(5):349.
- [14] Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease[J]. *Hepatology*, 2009, 50(2):638.
- [15] 周梦佳,倪学勤,曾东,等.益生菌对酒精灌胃小鼠血清抗氧化性和肠道菌群的影响[J]. *食品科学*, 2013(23):309.
- [16] Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study[J]. *Alcohol*, 2008, 42(8):675.
- [17] Li M, Wang B, Zhang M, et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes[J]. *P Natl A Sci*, 2008, 105(6):2 117.

- [18] Yang L, Cai J, CHEN D. Alteration and significance of intestinal flora in patients with NASH[J]. *J Clin Hepa*, 2012,2:16.
- [19] Zhu L, Baker SS, Gill C, *et al*. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH[J]. *Hepatology*, 2013,57(2):601.
- [20] de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, *et al*. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation[J]. *Am J Physiol*, 2010,299(2):G440.
- [21] Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics[J]. *J Hepatol*, 2003,38:681.
- [22] Velayudham A, Dolganiuc A, Ellis M, *et al*. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice[J]. *Hepatology*, 2009,49(3):989.
- [23] 赵红燕,金慧琳,杨效莹,等.微生态制剂在非酒精性脂肪性肝病中的应用[J].*哈尔滨医药*, 2013,33(3):190.
- [24] 杨文,王玉柱,于晓红,等.肠道益生菌对非酒精性脂肪肝的影响[J].*胃肠病学和肝病学杂志*, 2014,23(2):227.
- [25] Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, *et al*. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis[J]. *Digest Dis Sci*, 2012, 57(2):545.
- [26] Morencos FC, De las Heras Castano G, Ramos LM, *et al*. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis[J]. *Digest Dis Sci*, 1995, 40(6):1 252.
- [27] Jayakumar S, Carbonneau M, Hotte N, *et al*. VSL#3 probiotic therapy does not reduce portal pressures in patients with decompensated cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2013,33(10):1 470.
- [28] Tandon P, Moncrief K, Madsen K, *et al*. Effects of probiotic therapy on portal pressure in patients with cirrhosis: a pilot study[J]. *Liver Int*, 2009,29:1 110.
- [29] Bauer TM, Fernández J, Navasa M, *et al*. Failure of Lactobacillus spp. to prevent bacterial translocation in a rat model of experimental cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2002,36:501.
- [30] Soriano G, Sánchez E, Guarner C, *et al*. Lactobacillus johnsonii La1 without antioxidants does not decrease bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6):1 395.
- [31] Sánchez E, Nieto JC, Boullousa A, *et al*. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2015, 35(3):735.
- [32] Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, *et al*. Probiotic VSL#3 Reduces Liver Disease Severity and Hospitalization in Patients With Cirrhosis: A Randomized, Controlled Trial[J]. *Gastroenterology*, 2014,147(6):1 327.
- [33] Sharma P, Sharma BC, Puri V, *et al*. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008,20(6):506.
- [34] 汤绍辉,王旷靖,吴小娟,等.益生菌制剂治疗轻微型肝性脑病的荟萃分析[J].*世界华人消化杂志*, 2011, 19(24):2 587.
- [35] 郑三菊,王崇慧,占国清.微生态制剂治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎疗效观察[J].*中国微生态学杂志*, 2014(1):62.
- [36] Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, *et al*. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2010,53(5):849.
- [37] Moriawaki H, Shiraki M, Iwasa J, *et al*. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective[J]. *J Gastroen Hepatol*, 2010,25(5):858.
- [38] Shavakhi A, Hashemi H, Tabesh E, *et al*. Multistrain probiotic and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. *J Res Med Sci*, 2014,19(8):703.
- [39] Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, *et al*. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008,8(11):887.
- [40] 于乐兴.肠源性内毒素在肝癌发生发展过程中的作用及机制研究[D].上海:第二军医大学,2010.
- [41] 王威,杨强.微生态制剂的临床应用和研究进展[J].*中国误诊学杂志*, 2010,10(7):1 533.
- [42] 张霖,赵明敬,赵威.微生态制剂对慢性肝衰竭患者肠道菌群与血浆内毒素及细胞因子的影响[J].*中华医院感染学杂志*, 2015(2):262.
- [43] 郭朝书,黄中华,周旋光,等.抗菌素与益生菌序贯治疗腹泻型肠易激综合征[J].*中华全科医学*, 2011,9(10):1 534.
- [44] Gratz SW, Mykkanen H, El-Nezami HS. Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2010,16(4):403.
- [45] Rayes N, Seehofer D, Neuhaus P. Prebiotics, probiotics, synbiotics in surgery: are they only trendy, truly effective or even dangerous?[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009,394(3):547.
- [46] Snyderman DR. The safety of probiotics[J]. *Clin Infect Dis*, 2008,46(Suppl 2):S104.
- [47] Husni RN, Gordon SM, Washington JA, *et al*. Lactobacillus bacteremia and endocarditis: review of 45 cases[J]. *Clin Infect Dis*, 1997,25(5):1 048.
- [48] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, *et al*. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008,371(9 613):651.
- [49] 付双双,段京莉.微生态类药物的研究进展与临床应用评价[J].*中国医院用药评价与分析*, 2011,11(4):292.
- [50] McGee RG, Bakens A, Wiley K, *et al*. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011,129(11):320.

(收稿日期:2015-01-03 修回日期:2015-12-12)

(编辑:周 箐)