

富马酸替诺福韦二吡呋酯联合双歧杆菌四联活菌对乙型肝炎肝硬化患者肠道菌群的影响^Δ

陈尚军*, 张 继, 蒋 蒙, 谢虎生[#](中国人民解放军东部战区海军医院感染科, 浙江 舟山 316000)

中图分类号 R975;R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0826-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.014

摘 要 目的:探讨富马酸替诺福韦二吡呋酯联合双歧杆菌四联活菌对乙型肝炎肝硬化患者的治疗效果及对肠道菌群的影响。方法:选取2019年3月至2021年3月该院收治的乙型肝炎肝硬化患者132例,采用随机抽签法分为观察组、对照组,每组66例。对照组患者给予富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗,观察组患者在对照组的基础上加用双歧杆菌四联活菌制剂治疗。综合评估患者的临床疗效、肝功能指标、肠道菌群指标、免疫功能指标和治疗安全性。结果:治疗后,观察组患者的总有效率为92.42%(61/66),高于对照组的78.79%(52/66),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者总胆红素、丙氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶、天冬氨酸转氨酶水平均低于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组患者的乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌水平高于对照组,酵母菌、大肠埃希菌水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为13.64%(9/66)、9.09%(6/66),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:富马酸替诺福韦二吡呋酯联合双歧杆菌四联活菌用于乙型肝炎肝硬化患者的治疗效果显著,可改善患者的肝功能,调节肠道菌群分布,提高机体免疫功能,治疗安全性较好。

关键词 乙型肝炎肝硬化;富马酸替诺福韦二吡呋酯;双歧杆菌四联活菌制剂;肠道菌群分布

Effects of Tenofovir Disoproxil Fumarate Combined with Bifidobacterium Tetralogy on Intestinal Flora in Patients with Hepatitis B Cirrhosis^Δ

CHEN Shangjun, ZHANG Ji, JIANG Meng, XIE Husheng (Dept. of Infectious Disease, Naval Hospital of PLA Eastern Theater Command, Zhejiang Zhoushan 316000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the clinical efficacy of tenofovir disoproxil fumarate combined with bifidobacterium tetralogy in the treatment of patients with hepatitis B cirrhosis and its effects on intestinal flora. METHODS: A total of 132 patients with hepatitis B cirrhosis admitted into this hospital from Mar. 2019 to Mar. 2021 were randomly divided into the observation group and the control group via the random drawing, with 66 cases in each group. The control group was treated with tenofovir disoproxil fumarate, while the observation group received bifidobacterium tetralogy viable preparation on the basis of the control group. The clinical efficacy, liver function index, intestinal flora index, immune function index and treatment safety of two groups were comprehensively evaluated. RESULTS: After treatment, the total effective rate of the observation group was 92.42% (61/66), higher than 78.79% (52/66) of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of total bilirubin, alanine aminotransferase, γ -glutamyltransferase and aspartate aminotransferase in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the levels of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus faecalis* and *Bacillus cereus* in the observation group were higher than those in the control group, while the levels of yeast and *Escherichia coli* were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were higher than those in the control group, and the level of CD8⁺ was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). During the treatment, the incidences of adverse drug reactions in the observation group and the control group were respectively 13.64% (9/66) and 9.09% (6/66), with no significant difference ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of tenofovir disoproxil fumarate combined with bifidobacterium tetralogy in the treatment of patients with hepatitis B cirrhosis is significant, which can improve the liver function index, regulate the intestinal flora distribution, improve the immune function of

Δ 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(No. 2019ZSZX09)

* 副主任医师。研究方向:感染性疾病的临床研究。E-mail: quaa1706@21cn.com

通信作者:住院医师。研究方向:感染性疾病的临床研究。E-mail: 315220509@qq.com

patients with higher safety.

KEYWORDS Hepatitis B cirrhosis; Tenofovir disoproxil fumarate; Bifidobacterium tetralogy; Intestinal flora distribution

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)侵入机体引发的一种肝脏病变的传染性疾病,症状为乏力疲劳、食欲减退、恶心、厌油和右上腹痛等症状,并可发展成为肝硬化^[1]。调查结果显示,全球有庞大的乙肝患者群体,我国也是乙型肝炎的高发地区,有15%~40%的患者人群将发展为肝硬化及终末期肝病,患者出现的乙肝肝硬化使得肝脏病变程度进一步加剧^[2-3]。替诺福韦酯是一种新型核苷酸逆转录酶抑制剂,有较好的抗HBV活性,既往在乙型肝炎等疾病中有广泛的应用^[4]。单纯的替诺福韦酯用于乙型肝炎肝硬化的治疗效果有限,对于抑制肝纤维化、提高肝功能指标水平的效果欠佳^[5]。研究发现,乙型肝炎肝硬化患者体内伴随着不同程度的肠道菌群紊乱,各种致病菌占据优势,其中以大肠埃希菌、酵母菌最为常见,能刺激机体的免疫系统,促进炎症因子的释放,加剧对乙型肝炎肝硬化患者肝功能的损伤^[6]。可通过调节患者肠道菌群,提升患者肠道黏膜的屏障功能,为乙型肝炎肝硬化的治疗提供了新的思路。双歧杆菌四联活菌制剂是一种良好的肠道微生态制剂,有良好的调整肠道菌群紊乱状态的效果^[7]。本研究探讨了在抗病毒治疗基础上加用双歧杆菌四联活菌对乙型肝炎肝硬化患者的治疗效果及对肠道菌群的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年3月至2021年3月在我院接受治疗的132例乙型肝炎肝硬化患者。纳入标准:(1)确诊为乙型肝炎肝硬化的患者,符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[8]中的诊断标准;(2)对替诺福韦酯、双歧杆菌四联活菌制剂无禁忌证;(3)入组前2周末接受类似治疗药物干预;(4)对本研究治疗方案知情并自愿加入;(5)基础资料完整无缺失。排除标准:(1)合并其他肝脏器质性或功能性疾病者;(2)未按治疗方案进行药物治疗者;(3)因病情发生变化而调整治疗方案者;(4)自愿退出者。本研究方案经伦理委员会审查通过(批准号:2018110612)。以随机抽签法将患者分为观察组、对照组,每组66例。观察组患者中,男性患者36例,女性患者30例;年龄30~70岁,平均年龄(52.39±10.23)岁;病程1~10年,平均病程(6.98±2.31)年;Child-Pugh肝功能分级:B级39例,C级27例。对照组患者中,男性患者40例,女性患者26例;年龄30~70岁,平均年龄(54.01±10.63)岁;病程1~11年,平均病程(7.29±2.43)年;Child-Pugh肝功能分级:B级42例,C级24例。两组患者基础数据具有可比性。

1.2 方法

两组患者均进行抗炎、保肝、低盐、低脂、低糖饮食控制,以及运动干预等基础治疗。同时,对照组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片(规格:300 mg),1次300 mg,1日1次。观察组在对照组的基础上联合应用双歧杆菌四联活菌片(规格:每片重0.5 g),1次3片,口服,1日3次。两组患者均以4周为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.3 观察指标

(1)临床疗效。(2)肝功能指标:于治疗开始前、治疗结束后采集患者的空腹静脉血约3 mL,在Tra X-10R型离心机(美国Beckman Coulter公司)中离心,转速为5 000 r/min,离心半径为5 cm,离心5 min,分离得到血清样本,以BS220型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测肝功能指标水平,包括总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和 γ -谷氨酰转氨酶(GGT),试剂盒由北京盒子生工科技有限公司提供。(3)肠道菌群:采集治疗开始前1 d、治疗结束后1 d患者晨起排便的粪便标本约1 g,进行肠道菌群检测。将粪便样本加入磷酸盐缓冲液中稀释,然后接种于琼脂板上进行培养;采用CX-23型多功能电子显微镜(日本Olympus公司)检测乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌、大肠埃希菌和酵母菌等肠道菌群水平。(4)免疫功能:于治疗开始前、治疗结束后采集患者血液样本,以DxFLEX型流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)检测免疫功能指标水平,包括CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺,并计算CD4⁺/CD8⁺,试剂盒由北京伊艾博医疗有限公司提供。(5)治疗安全性:统计患者治疗期间的恶心呕吐、腹泻腹痛、皮疹和食欲减退等不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

临床疗效评定标准根据《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识:2015年更新》^[9]制定:显效,治疗后,患者的乏力、消瘦、腹胀、黄疸和腹水等症状完全消退,肝功能各项指标恢复至正常水平,肠道菌群和免疫功能指标恢复至正常水平;有效,治疗后,患者表观症状显著减轻,肝功能指标水平显著降低,肠道菌群和免疫功能指标水平有显著改善;无效,治疗后,患者的表观症状,肝功能、肠道菌群和免疫功能指标水平均无改善。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行数据的处理,计量数据符合正态分布和方差齐性规律,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后对比采用配对样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率为92.42%,对照组为78.79%,观察组患者的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.980, P=0.026$),见表1。

2.2 肝功能指标水平比较

治疗前,两组患者肝功能指标水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的TBIL、ALT、AST和GGT水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups[cases(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组 (n=66)	34 (51.52)	27 (40.91)	5 (7.58)	61 (92.42)
对照组 (n=66)	29 (43.94)	23 (34.85)	14 (21.21)	52 (78.79)

2.3 肠道菌群水平比较

治疗前,两组患者肠道菌群水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌水平均较治疗前升高,大肠埃希菌、酵母菌水平均较治疗前降低;且观察组患者的乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌水平高于对照组,大肠埃希菌、酵母菌水平低于对照组,上述差异均有统计学意义

表 3 两组患者治疗前后肠道菌群水平比较($\bar{x}\pm s$,MPN/g)

Tab 3 Comparison of intestinal flora levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,MPN/g)

组别	时间	乳酸杆菌	双歧杆菌	粪肠球菌	蜡样芽孢杆菌	大肠埃希菌	酵母菌
观察组 (n=66)	治疗前	5.82±1.39	4.97±1.54	3.76±0.82	3.19±0.68	9.31±1.98	5.23±1.43
	治疗后	10.14±2.54 *	12.34±2.91 *	9.02±2.01 *	8.27±1.84 *	4.33±1.23 *	1.89±0.44 *
	t	13.131	18.186	19.685	21.039	17.357	18.136
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组 (n=66)	治疗前	5.76±1.46	5.05±1.93	3.85±0.84	3.24±0.69	9.27±1.86	5.30±1.39
	治疗后	8.18±2.47	10.09±2.61	7.89±1.97 *	7.16±1.75 *	5.92±1.54	2.63±0.67
	t	6.852	12.614	15.325	16.929	11.270	14.057
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组治疗后比较, * $P<0.05$

Note:rs. the control group after treatment, * $P<0.05$

2.4 免疫功能指标水平比较

治疗前,两组患者免疫功能指标水平比较,差异无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组患者的CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均较治疗前升高,CD8⁺水平均较治疗前降低;且观察组患者的CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表 4 两组患者治疗前后免疫功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of immune function indexes between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组 (n=66)	治疗前	44.87±4.56	45.11±4.92	34.45±3.31	1.31±0.21
	治疗后	54.91±5.34 *	55.12±5.42 *	28.97±2.72 *	1.90±0.23 *
	t	11.616	11.109	10.392	15.390
	P	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组 (n=66)	治疗前	44.12±4.86	45.75±4.83	34.10±3.23	1.34±0.23
	治疗后	50.13±5.31	51.23±5.02	31.05±2.90	1.65±0.25
	t	6.783	6.391	6.441	7.414
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组治疗后比较, * $P<0.05$

Note:rs. the control group after treatment, * $P<0.05$

2.5 治疗安全性比较

观察组患者不良反应发生率为13.64%,对照组患者为9.09%,两组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.677,P=0.411$),见表5。

3 讨论

3.1 乙型肝炎肝硬化的发病机制

乙型肝炎肝硬化是乙型肝炎病情进展至中后期引起的一种严重的肝脏疾病,随着病情的进展,对患者肝功能的损伤进一步加强,并可能引起肝衰竭甚至肝癌等一系列并发症^[10]。

($P<0.05$),见表3。

表 2 两组患者治疗前后肝功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of liver function indexes between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TBIL/(μ mol/L)	ALT/(IU/L)	AST/(IU/L)	GGT/(IU/L)
观察组 (n=66)	治疗前	49.82±5.38	85.87±8.28	102.23±9.93	92.31±8.93
	治疗后	22.34±4.14 *	44.34±5.91 *	51.11±5.94 *	48.33±5.83 *
	t	32.886	33.165	35.891	33.350
	P	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组 (n=66)	治疗前	50.76±5.86	85.05±7.93	101.36±9.39	93.07±8.76
	治疗后	26.98±4.76	50.09±6.11	58.63±6.24	53.92±5.96
	t	25.589	28.371	30.790	30.019
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组治疗后比较, * $P<0.05$

Note:rs. the control group after treatment, * $P<0.05$

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between two groups[cases(%)]

组别	恶心呕吐	腹泻腹痛	皮疹	食欲减退	合计
观察组 (n=66)	3 (4.55)	2 (3.03)	2 (3.03)	2 (3.03)	9 (13.64)
对照组 (n=66)	2 (3.03)	2 (3.03)	1 (1.52)	1 (1.52)	6 (9.09)

目前对于该病的发病机制尚未完全明确,但主要的原因离不开HBV感染,导致肝脏细胞损伤,进一步发展为肝纤维化以及肝小叶的形成,受损伤的细胞进一步出现结节再生、结缔组织增生,继而加速肝纤维化的过程,引起肝硬化^[11]。

3.2 双歧杆菌四联活菌治疗的作用机制

替诺福韦酯是一种常用的抗HBV治疗药物,该药进入人体后在各种肝药酶的代谢作用下,转化为具有活性的代谢产物替诺福韦二磷酸,该代谢产物在肝脏部位能够抑制HBV DNA生长,阻断HBV DNA在患者体内的大量复制,进而控制患者的病情,延缓病情进展速度^[12]。本研究中,对照组患者使用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗,总有效率>70%,表明该药对于乙型肝炎肝硬化有一定的治疗效果,但疗效仍有可提升的空间。肠道菌群平衡被打破和肠道屏障功能降低在乙型肝炎肝硬化病情进展过程中有重要作用,肠道中的乳酸杆菌、双歧杆菌等正常优势菌群被破坏,而大肠埃希菌、酵母菌等菌株占据优势,患者的肠道屏障功能和免疫功能随之受到损伤^[13]。推测通过改善乙型肝炎肝硬化患者的肠道菌群紊乱状态可发挥一定的治疗效果。本研究中,观察组患者加用双歧杆菌四联活菌治疗后,临床疗效显著提高,表明双歧杆菌四联活菌能够提升乙型肝炎肝硬化的治疗效果。因为双歧杆菌四联活菌是一种良好

的肠道微生态制剂,主要是由双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌等益生菌组成^[14]。患者服用后能够直接补充正常的生理性细菌,使得机体内的双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌重新占据数量上的优势,而这些有益菌在占据优势比例后,能够抑制大肠埃希菌、酵母菌等的繁殖及对肠道屏障功能的破坏,增强了肠道的生物屏障功能,进而降低了肠道菌群紊乱对患者肝功能的影响^[15]。本研究中,观察组患者治疗后的TBIL、ALT、AST和GGT水平均低于对照组,表明联合应用双歧杆菌四联活菌能够改善患者的肝功能,与那妍等^[16]的研究结果一致。

3.3 双歧杆菌四联活菌对肠道菌群、免疫功能的影响

乙型肝炎肝硬化患者伴有的肠道菌群紊乱状态,在本研究中也得到了证实。治疗前患者的肠道菌群检测结果显示,有害菌占据优势比例,经过联合应用双歧杆菌四联活菌治疗后,肠道菌群紊乱状态得以扭转,乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌重新成为优势菌种。口服双歧杆菌四联活菌制剂,直接补充了乳酸杆菌、双歧杆菌的数量,抑制了大肠埃希菌、酵母菌的繁殖,使得患者的肠道菌群恢复至正常状态^[17]。

肠道菌群紊乱和有害菌株大量繁殖,必然使得患者的免疫功能受到破坏。CD3⁺是细胞免疫的主要组成部分;CD4⁺主要起调节作用;CD8⁺是一种细胞毒性T细胞,具有抑制CD4⁺及诱导靶细胞死亡的作用^[18]。本研究中,观察组患者治疗后的CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,表明联合应用双歧杆菌四联活菌治疗后,患者的免疫功能得到显著提升。口服双歧杆菌四联活菌制剂,使患者机体内的双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌重新占据优势,致病菌在比例上处于劣势。乳酸杆菌、双歧杆菌能够减少致病菌的细菌内毒素的分泌,还可降低肠道黏膜通透性,保护肠道黏膜的完整性,提高患者肠道黏膜的屏障功能,使得患者肠道抵御外界致病菌的能力增强,增强机体免疫功能^[19-20]。

3.4 双歧杆菌四联活菌的治疗安全性

在治疗安全性评估中,由于双歧杆菌四联活菌片的主要成分为机体需要的益生菌,因此不会产生严重不良反应,安全性良好。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 本研究的不足

由于研究时间的限制,本研究也存在一定的不足,如在双歧杆菌四联活菌对于患者的远期疗效和生活质量的改善方面尚未进行研究,今后将继续以此为方向进行深入的研究探讨。

综上所述,富马酸替诺福韦二吡呋酯联合双歧杆菌四联活菌对乙型肝炎肝硬化患者的治疗效果显著,可改善患者的肝功能,调节肠道菌群分布,提升患者的肠道屏障功能,进而提高患者的免疫功能,且治疗安全性良好。

参考文献

[1] GAO X S, YANG H I, TRINH H, et al. Antiviral therapy and hepatocellular carcinoma risk in hepatitis B patients with cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(9): 1207-1211.

[2] 张武英,龙列明,冯冰,等.拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦治

疗慢性乙型肝炎患者1年对比分析[J].实用临床医药杂志, 2010,14(15):71-72,74.

[3] 张露,范志芳,刘殿武,等.1990—2016年中国乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病疾病负担变化趋势分析[J].中华流行病学杂志,2020,41(2):173-177.

[4] 唐帅.替诺福韦酯单药治疗慢性乙肝后肝硬化失代偿期的长期疗效随机对照研究[J].广州医药,2020,51(1):24-27,49.

[5] 孙晔,陈莉萍.舒肝宁注射液联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(9):1791-1794.

[6] 赵阳,郭瑛,黄娜,等.肝硬化患者肠道菌群损伤小鼠肠黏膜屏障促肝硬化发展[J].中华实验外科杂志,2021,38(8):1567-1570.

[7] 孙婷婷,邓国炯,郭春辉,等.双歧杆菌四联活菌片联合乳果糖对乙型肝炎肝硬化患者肠道菌群和肠黏膜屏障功能及肝功能水平的影响[J].中国微生态学杂志,2019,31(8):915-918,922.

[8] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):570-589.

[9] 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会.慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识:2015年更新[J].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(1):115-122.

[10] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J].中华传染病杂志,2019,37(8):461-472.

[11] 胡晓,毛德文,牙程玉,等.慢性乙型肝炎发病机制及治疗的研究进展[J].实用中医内科杂志,2021,35(4):10-12.

[12] 赵阳,李焯,赵臣.替诺福韦酯挽救抗病毒治疗失败的失代偿期乙型肝炎后肝硬化患者疗效分析[J].中国全科医学,2020,23(2):165-169.

[13] 郑能,于力力,曹志.双歧杆菌四联活菌治疗对肝硬化患者肝功能、细胞因子及肠道菌群的影响[J].解放军医药杂志,2020,32(8):36-39.

[14] 高晓霞,李清峰.微生态制剂双歧杆菌四活菌片合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效及安全性观察[J].贵州医药,2022,46(4):554-556.

[15] 杨丽,薛红.双歧杆菌四联活菌对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者肠道菌群、炎症免疫和肝功能的影响[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(5):396-398.

[16] 那妍,娄宪芝.微生态制剂联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效[J].中国医科大学学报,2020,49(2):144-146,150.

[17] 田琰.双歧杆菌四联活菌联合头孢噻肟钠对肝硬化并发自发性腹膜炎患者的临床疗效及安全评估[J].中国社区医师,2020,36(9):69-70.

[18] 吴超,郭芙蓉,苏桂华.益生菌对慢性乙肝肝硬化患者免疫功能及肠道菌群的影响[J].川北医学院学报,2021,36(1):83-86.

[19] 张建集,吴月红,任飞,等.双歧杆菌四联活菌片辅助治疗酒精性肝病的疗效及肠道菌群的变化[J].安徽医药,2020,24(3):593-596.

[20] 罗肇文.双歧杆菌四联活菌片联合谷氨酰胺治疗酒精性肝硬化的临床研究[J].宁夏医科大学学报,2019,41(4):368-372.

(收稿日期:2021-08-25 修回日期:2022-04-07)