

微生态制剂治疗肝衰竭内毒素血症的研究进展

袁林艳, 吴亚云, 李宏

■背景资料

肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)是肝衰竭发生和发展的重要机制之一。各种微生态制剂可调节肠道菌群失调, 从而降低血清内毒素水平, 减少并发症和降低病死率, 对肝衰竭有明显的治疗作用, 从而在一定程度上改善肝衰竭患者的预后。

袁林艳, 吴亚云, 李宏, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

袁林艳, 在读硕士, 主要从事病毒性肝炎的研究。

作者贡献分布: 本文综述由袁林艳完成; 吴亚云与李宏负责审校。

通讯作者: 吴亚云, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵阳医学院附属医院感染科. gzwuyy@yahoo.cn

电话: 0851-6773914

收稿日期: 2013-03-13 修回日期: 2013-04-06

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

Microbial modulators for treatment of liver failure with endotoxemia: Research progress

Lin-Yan Yuan, Ya-Yun Wu, Hong Li

Lin-Yan Yuan, Ya-Yun Wu, Hong Li, Department of Infectious Diseases, Guiyang Medical College Hospital, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ya-Yun Wu, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Guiyang Medical College Hospital, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. gzwuyy@yahoo.cn

Received: 2013-03-13 Revised: 2013-04-06

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

Intestinal endotoxemia is one of the important mechanisms behind the onset and development of liver failure. Intestinal flora or intestinal barrier dysfunction can cause intestinal endotoxemia. Various kinds of microbial products can decrease serum levels of endotoxin and reduce complications and mortality by improving intestinal microflora imbalance and inhibiting Gram-negative bacterial overgrowth. Microbial modulators show significant therapeutic effects in the treatment of liver failure, which has become a research focus in improving endotoxemia associated with liver failure. However, the compatibility of various microbial modulators and antibiotics when combined should arouse the attention of clinicians. This article reviews the types of microbial modulators, their mechanisms of action and combination use with probiotics, and the compatibility when combined with antibiotics.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Liver failure; Endotoxemia; Probiotics; Microbial modulators; Non-antibiotic preparations

Yuan LY, Wu YY, Li H. Microbial modulators for treatment of liver failure with endotoxemia: Research progress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1286-1291 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1286>

摘要

肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)是肝衰竭发生和发展的重要机制之一, 而肝衰竭时肠道菌群失调, 肠屏障功能不全造成了IETM。各种微生态制剂可调节肠道菌群失调, 抑制G-杆菌过度繁殖, 从而降低血清内毒素水平, 减少并发症和降低病死率, 对肝衰竭有明显的治疗作用, 已成为改善肝衰竭内毒素血症的研究热点。但各种微生态制剂的联用疗效及与抗生素的配伍问题均值得临床医生的关注。本文就微生态制剂的种类、作用机制、联合应用以及与抗生素的配伍问题作一综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝功能衰竭; 内毒素血症; 益生菌; 微生态制剂; 非抗生素制

核心提示: 肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia)是肝衰竭发生和发展的重要机制之一。各种微生态制剂可调节肠道菌群失调, 从而降低血清内毒素水平, 减少并发症和降低病死率, 对肝衰竭有明显的治疗作用。

袁林艳, 吴亚云, 李宏. 微生态制剂治疗肝衰竭内毒素血症的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(14): 1286-1291 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1286>

0 引言

肝脏在受到各种原发致病因素(如肝炎病毒、乙醇、损肝性药物与毒物等)损伤后, 由于肝脏合成功能下降, 补体生成不足, 补体的免疫调节作用减弱, 肝枯否氏细胞吞噬功能受损, 不能有效

■同行评议者

郑素军, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

清除来自门静脉和体循环的细菌及其代谢产物如内毒素,加之肝病时肠屏障功能受损也可使大量细菌和内毒素经由门静脉和淋巴系统直接侵入体循环,加重细菌易位和出现肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)。内毒素除直接损伤肝细胞,诱导肝细胞凋亡,损伤肠黏膜细胞,引起肠微循环收缩,还可以触发单核-吞噬细胞活化并释放大量细胞因子,这些细胞因子包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)及一氧化氮等,其中以TNF- α 为核心的一系列细胞因子又与内毒素互相激发,呈现瀑布效应,通过加重肝脏微循环障碍和肝细胞的免疫损伤等一系列机制,进一步加重肝损伤,引起所谓的“继发性肝损伤”,致肝病重症化,甚至发生肝衰竭并诱发全身各器官的损害^[1-5]。肝衰竭发生后,又进一步加重IETM,形成恶性循环。在肝原发性损伤-肠源性内毒素血症-TNF- α -继发性肝损伤-严重的肠源性内毒素血症-肝病重症化这一过程中,内毒素及TNF- α 起着非常重要的作用。随着人们对于肝衰竭发病机制的认识不断深入,在防治肝衰竭时,除针对各种原发致肝损伤因素进行治疗外,对于引起继发性肝损伤因素也愈加重视,只要能阻断瀑布效应中肠道功能障碍-内毒素血症-细胞因子这条核心路径的“触发开关”即IETM,就能有效预防肝病重症化,甚至改善肝衰竭患者的预后。

1 微生态制剂概述及其作用

微生态制剂,是利用对宿主有益的正常微生物或其促微生物生长物所制成的生态制剂,可以有效调整肠道菌群失调,恢复肠道微生态环境,抑制G-杆菌过度繁殖,明显降低血清内毒素水平。在细胞因子水平上,微生态制剂能够降低TNF- α 、IL-6含量,升高IL-2、IL-10水平,抑制炎症介质的产生和减轻免疫反应对肝细胞的损伤,从而改善重型肝炎患者的临床症状和肝功能^[6,7]。目前微生态制剂已成为改善肝衰竭内毒素血症的研究热点,本文将对微生态制剂治疗肝衰竭肠源性内毒素血症的研究进展进行综述。

微生态制剂分为3类^[8]:第1类是活菌制剂(益生菌);第2类是优势种群生长促进物质(益生元);第3类是活菌与促活菌物质的联合制剂(合生元)。目前临床上应用最多的是益生菌和益生元。

1.1 益生菌 能促进肠道菌群平衡,保护厌氧菌,

防止细菌过度生长,稳定肠黏膜屏障功能,减少细菌移位,从而减少内毒素的产生和释放^[9]。根据所含菌的种数可分为联合菌制剂和单菌制剂。临床上常用的是乳酸菌,包括乳杆菌、肠球菌及双歧杆菌,其次还有地衣芽孢杆菌和酪酸梭菌。

1.1.1 双歧杆菌活菌制剂:可以直接补充肠道内益生菌,其代谢过程中产生酸性物质,降低肠道pH值,影响G-菌的存活和繁殖,减少内毒素生成和吸收,减轻对肝脏的损伤。多项研究表明^[10,11],服用双歧杆菌可提高IgA分泌,增加外周血细胞非特异性的吞噬功能,增强肠道局部免疫力,有效地减少细菌移位,从而降低内毒素血症。Osman等^[12]发现双歧杆菌对内毒素诱导的小鼠急性肝衰竭有降低内毒素水平的作用。

1.1.2 双歧三联活菌制剂:双歧三联活菌制剂是双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌三联活菌制剂。他与肠黏膜上皮细胞紧密结合形成天然的生物屏障,直接补充肠道益生菌(双歧杆菌、乳酸杆菌)数量,促进其他厌氧菌生长,降低肠内pH值,抑制潜在致病菌(G-杆菌等需氧菌)繁殖,从而减少肠道内毒素的产生和吸收。在慢性肝衰竭患者常规保肝治疗基础上,加用双歧三联活菌胶囊,可调整肠道菌群失调,减少内毒素的产生,从而减轻IETM对肝脏的损害^[13]。由于微生态制剂的应用能促进有益菌的生长,抑制腐败菌的繁殖,降低血氨的量,降低肠道pH,促进氨从肠道中排除,从而对肝衰竭患者肝性脑病的发生有预防及治疗作用^[14,15]。在兔模型中发现双歧杆菌和肠球菌联用可以明显降低内毒素水平,改善凝血及肝脏功能,并且要优于单用乳酸杆菌^[16]。

1.1.3 地衣芽孢杆菌活菌胶囊:地衣芽孢杆菌活菌胶囊为地衣芽孢杆菌,该菌以活菌进入肠道后,在肠道内迅速繁殖,造成肠道低氧环境,促进有益菌的生长,拮抗致病菌的繁殖,通过这种双重作用来减少肠道内毒素的产生和易位,降低内毒素水平。张月新^[17]研究发现整肠生可改善急性肝损伤大鼠肠道菌群失调,降低血浆内毒素水平,对急性肝损伤具有明显保护作用。

1.1.4 酪酸梭菌活菌片:地衣芽孢杆菌活菌胶囊为新一代微生态制剂,是含有酪酸梭状芽孢杆菌的活菌制剂,有维生素B2、维生素B6和泛酸钙。可促进肠道内有益菌生长,抑制有害菌繁殖,其代谢物可促进肠上皮的修复和再生,恢复及维持肠道微生态平衡,纠正肠道菌群失调,抑制G-菌过度生长,阻止细菌移位,降低肠道渗透

■ 研发前沿

肝衰竭是临床急症,病死率高,微生态制剂可通过调节肠道菌群失调,改善肠道屏障功能,减轻IETM,对其有明显的治疗作用,但其如何应用才能取得最大疗效,有待进一步研究。

■相关报道

Eguchi等在肝移植术中应用合生元制剂可以减少术后的感染性并发症。

性,恢复肠黏膜屏障,从而降低IETM的发生.研究发现酪酸梭菌能减少急性肝衰竭内毒素的生成和释放,缓解IETM,从而减轻肝组织的继发性损伤^[18].并且其产生的酪酸能有效抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)向细胞核内的转移,同时抑制NF- κ B和DNA的结合,从而抑制了TNF- α 等一系列促炎症因子的基因表达,起到有效治疗肝病的作用^[19].肝硬化患者服用酪酸梭菌制剂1 mo,可明显降低血氨浓度,改善肝性脑病,并可降低血清总胆红素,改善分级^[20].

1.2 益生元 益生元指能够选择性地促进宿主肠道内原有的一种或几种有益菌生长繁殖的物质.通过促进有益菌的繁殖,抑制有害菌的生长,从而达到调整肠道菌群,改善肠道生态失衡状态.目前,临床应用的主要是低聚糖类,包括乳果糖和拉克替醇等.

1.2.1 乳果糖:乳果糖能选择性刺激肠道有益菌的生长,抑制肠杆菌科细菌的繁殖,改善肠道生态失衡状态^[21].乳果糖可在肠腔中直接灭活内毒素,并具有渗透性通便特性,从而防治IETM,而几乎无任何不良反应.乳果糖还可刺激肠道免疫系统免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)的分泌,提高肠道局部免疫力.临床上应用乳果糖预防和治疗肝性脑病已取得了肯定的疗效^[22,23].有研究发现在血浆置换治疗的基础上给予患者口服乳果糖,可进一步减少肠源性内毒素的来源,明显降低血清内毒素水平,改善慢性重型肝炎患者的预后^[24].另外,乳果糖还有改善肝衰竭患者认知功能和生活质量的作用^[25].

1.2.2 拉克替醇:拉克替醇在国外广泛用于治疗肝性脑病,其在胃肠道内不被双糖酶水解而吸收,保留灌肠后以原形存在于结肠.结肠菌群(主要是类杆菌和乳酸杆菌)将拉克替醇降解为短链有机酸,酸化结肠内容物,降低肠道pH值,抑制G-杆菌的繁殖,使内毒素生成和吸收减少,减轻其对肝脏的损害.在慢性肝衰竭患者的胃肠外营养剂中添加拉克替醇可以有效抑制大肠杆菌增殖,降低内源性感染的发生率^[26].将拉克替醇保留灌肠可减轻重型肝炎/肝衰竭患者的肠源性内毒素所致的继发损伤^[27].最新研究发现拉克替醇对慢性病毒性肝炎患者内毒素血症有抗氧化保护作用,他是通过调节肠道菌群及降低IETM来实现这种作用的^[28].

1.3 合生元 为益生菌和益生元的混合制剂,或再加入维生素、微量元素等.合生元作为新一代微生态制剂,既可发挥益生菌的生理性细菌活

性,又可选择性地快速增加这种菌的数量,使益生菌和益生元有协调作用,共同维护肠道的微生态平衡.有报道称在肝移植术中应用合生元制剂可以减少术后的感染性并发症^[29,30].对肝性脑病的患者应用合生元,可使肠道菌群正常化,肝脏Child-Pugh分级改善, IETM明显减轻^[31].目前现有的随机对照实验证明了合生元的治疗作用,但是在临床上广泛应用合生元之前,仍需大量实验以证实其安全性^[32].因此合生元制剂对肝源性肠道内毒素血症的治疗作用有待于进一步研究.

2 微生态制剂的联合使用

2.1 益生菌与益生元的联合使用可提高疗效 各种微生态制剂单用均能不同程度的改善肝衰竭IETM,那么其联用疗效是否更好?益生菌在肠道内的作用机制类似,临床上应避免2种或多种益生菌联合使用,但如果是益生菌与益生元(如乳果糖)搭配合用则值得推荐,因为两者具有协同作用^[33],可提高疗效.酪酸梭菌联合乳果糖治疗轻微型肝性脑病能降低血氨、内毒素,降低肝性脑病的发生率,且优于单用乳果糖^[34].在动物实验中发现,将益生元与益生菌联用可以有效减少肠道菌群易位,对小鼠的肝衰竭具有保护作用^[35].整肠生和乳果糖联用可明显改善慢性重型肝炎患者的临床症状,降低内毒素水平,减少自发性腹膜炎、肝性脑病和肝肾综合征等并发症的发生率和病死率^[36].

2.2 微生态制剂与抗菌药物的配伍问题 微生态制剂对临床上使用的大多数抗生素都敏感^[37],两者联用容易导致微生态制剂失效或疗效降低,因此两者不宜同时应用.但肝衰竭患者因肠道屏障功能障碍致大量细菌移位、免疫功能下降等原因,极易并发细菌感染,故患者需选用抗生素控制感染.因此临床上可选用微生态制剂联合与其耐药的抗菌药物来治疗肝衰竭IETM,其中酪酸梭菌活菌制剂在这方面有明显的优势.对于存在配伍禁忌的抗菌药物和微生态制剂可采用间隔序贯疗法^[38,39],即先采用抗菌药物对症支持治疗,间隔2-3 h后再使用微生态制剂.这样可减少抗菌药物对微生态制剂的杀灭作用,从而提高疗效.目前临床常用的双歧杆菌四联活菌片及双歧三联活菌制剂对抗菌药物均敏感;地衣芽孢杆菌活菌胶囊对青霉素类、头孢菌素类、红霉素、克林霉素有不同程度的耐药,对氨基苷类、喹诺酮类等抗菌药物敏感;酪酸梭

菌活菌片对头孢菌素类、氨基苷类、复方新诺明耐药, 对青霉素类、红霉素、克林霉素、喹诺酮类等抗菌药物敏感。因此根据药物敏感性试验, 地衣芽孢杆菌活菌胶囊、酪酸梭菌活菌片可以与耐药的抗菌药物联用, 双歧杆菌四联活菌片等与抗菌药物有配伍禁忌, 应避免联用, 必须联用时应错开服用时间^[37,40]。另外长期应用广谱抗生素可引起肠道生态失调, 加重 IETM^[41]。因此在控制感染的前提下, 不应长期使用广谱抗生素。停用抗生素后, 需用微生态制剂尽快扶持, 恢复肠道微生态平衡^[42]。

3 微生态制剂的安全性评价及展望

目前大多数微生态制剂已被广泛使用多年, 较为安全。在重症监护病房, 微生态制剂的出现, 为抗生素相关性腹泻、呼吸机相关性肺炎及坏死性小肠结肠炎等危重患者带来福音, 随着抗生素耐药率增加和新型抗生素的研究减少, 预防和治疗院内感染已重点转移到非抗生素制剂的使用上^[43-45], 因此, 微生态制剂在治疗某些疾病上有望替代抗生素的使用, 其用于肝病的治疗已是国内外研究的热点^[46,47]。但有报道称在有肝脓肿、菌血症、胸膜炎、心内膜炎情况下, 以及免疫缺陷者、抵抗力低下的危重患者, 要慎用或者避免应用微生态制剂^[48]。有学者认为对准备接受肝移植的肝衰竭患者不应使用活菌制剂, 因为有可能导致术后的菌血症, 应以益生元的低聚糖类为主^[49], 但近期研究显示肝移植术后应用益生菌可以改善机体的营养状况, 促进肝功能恢复, 并降低炎症反应、减少术后感染及胃肠道不良反应的发生率^[50,51]。微生态制剂已广泛应用于慢性肝病的治疗, 与慢性肝病患者的治疗相比, 肝衰竭患者应该用什么菌种、多大剂量、多长疗程才能取得最大效果? 对准备接受肝移植的肝衰竭患者应用哪种微生态制剂效果更佳? 微生态制剂的慎用或禁用人群? 以及其安全性问题等? 以上问题都有待于进一步收集更多的临床病例, 进行研究和分析。

总之, 微生态制剂作为肝衰竭 IETM 的辅助治疗可以降低内毒素血症水平, 改善患者的临床症状及预后, 所以在综合治疗肝衰竭时不应忽视肠道生态失调的作用, 利用微生态制剂维护肠道微生态平衡, 改善肠道屏障功能, 对治疗肝衰竭有着积极的作用。

4 参考文献

- 1 Crispe IN, Giannandrea M, Klein I, John B, Sampson B, Wuensch S. Cellular and molecular mechanisms of liver tolerance. *Immunol Rev* 2006; 213: 101-118 [PMID: 16972899 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2006.00435.x]
- 2 Adams DH, Eksteen B, Curbishley SM. Immunology of the gut and liver: a love/hate relationship. *Gut* 2008; 57: 838-848 [PMID: 18203807 DOI: 10.1136/gut.2007.122168]
- 3 Bouchama A, Roberts G, Al Mohanna F, El-Sayed R, Lach B, Chollet-Martin S, Ollivier V, Al Baradei R, Loualich A, Nakeeb S, Eldali A, de Prost D. Inflammatory, hemostatic, and clinical changes in a baboon experimental model for heatstroke. *J Appl Physiol* 2005; 98: 697-705 [PMID: 15475604 DOI: 10.1152/japplphysiol.00461.2004]
- 4 Song HL, Lv S, Liu P. The roles of tumor necrosis factor-alpha in colon tight junction protein expression and intestinal mucosa structure in a mouse model of acute liver failure. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 70 [PMID: 19772664 DOI: 10.1186/1471-230X-9-70]
- 5 Catalioto RM, Maggi CA, Giuliani S. Intestinal epithelial barrier dysfunction in disease and possible therapeutical interventions. *Curr Med Chem* 2011; 18: 398-426 [PMID: 21143118]
- 6 卢明芹, 郑宇, 陈永平. 微生态制剂对重型肝炎患者血清细胞因子的影响. *中华肝脏病杂志* 2008; 16: 632-634
- 7 何皖. 微生态制剂对重型肝炎患者血清细胞因子的影响. *细胞与分子免疫学杂志* 2011; 27: 565-567
- 8 Scarpellini E, Cazzato A, Lauritano C, Gabrielli M, Lupascu A, Gerardino L, Abenavoli L, Petruzzellis C, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Probiotics: which and when? *Dig Dis* 2008; 26: 175-182 [PMID: 18431068 DOI: 10.1159/000116776]
- 9 Cesaro C, Tiso A, Del Prete A, Cariello R, Tuccillo C, Cotticelli G, Del Vecchio Blanco C, Loguercio C. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 431-438 [PMID: 21163715 DOI: 10.1016/j.dld.2010.10.015]
- 10 Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology* 2010; 52: 1829-1835 [PMID: 20890945 DOI: 10.1002/hep.23917]
- 11 Norman K, Pirlich M. Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 613-619 [PMID: 18685458 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32830a70bc]
- 12 Osman N, Adawi D, Ahrné S, Jeppsson B, Molin G. Endotoxin- and D-galactosamine-induced liver injury improved by the administration of Lactobacillus, Bifidobacterium and blueberry. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 849-856 [PMID: 17652039 DOI: 10.1016/j.dld.2007.06.001]
- 13 黄培宁, 邓有辉. 微生态制剂对慢性肝衰竭患者肠道菌群、血浆内毒素及细胞因子的影响. *中华医院感染学杂志* 2011; 21: 3798-3800
- 14 McGee RG, Bakens A, Wiley K, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11): CD008716 [PMID: 22071855 DOI: 10.1002/14651858.CD008716.pub2]
- 15 Foster KJ, Lin S, Turck CJ. Current and emerging strategies for treating hepatic encephalopathy. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010; 22: 341-350 [PMID: 20691385 DOI: 10.1016/j.ccell.2010.04.007]
- 16 Zhang W, Gu Y, Chen Y, Deng H, Chen L, Chen S, Zhang G, Gao Z. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function

■创新盘点

在综合治疗肝衰竭时不应忽视肠道生态失调的作用, 从保护肠道屏障入手治疗肝衰竭有很大潜力。

同行评价

本文就微生态制剂的种类、作用机制、联合应用以及其与抗生素的配伍问题方面作了综述,内容全面,对临床工作有一定的指导价值。

- in rats with experimental cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1481-1486 [PMID: 20739895 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833eb8b0]
- 17 张月新. 益生菌对急性肝损伤肠源性内毒素血症保护作用的研究. 山西医科大学, 2012: 1-7
- 18 于淦, 吴亚云, 程明亮. 急性肝衰竭大鼠肠源性内毒素血症的干预研究. 第二十一次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编, 2012: 104-113
- 19 Yin L, Laevsky G, Giardina C. Butyrate suppression of colonocyte NF-kappa B activation and cellular proteasome activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 44641-44646 [PMID: 11572859 DOI: 10.1074/jbc.M105170200]
- 20 Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 506-511 [PMID: 18467909 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f3e6f5]
- 21 Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 662-671 [PMID: 21251030 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x]
- 22 Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010; 70: 1131-1148 [PMID: 20518580 DOI: 10.2165/10898630-000000000-00000]
- 23 Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1043-1050 [PMID: 22710579 DOI: 10.1038/ajg.2012.113]
- 24 于建武, 高杰, 赵勇华, 王淑琴, 李树臣. 乳果糖联合血浆置换治疗对慢性重型肝炎患者内毒素血症的影响. 肝脏 2006; 11: 28-29
- 25 Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549-559 [PMID: 17326150 DOI: 10.1002/hep.21533]
- 26 Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, Shenkin A, Wenden J. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28: 436-444 [PMID: 19520466 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.019]
- 27 阮运河, 张晓苇, 游建平. 拉克替醇保留灌肠对重型肝炎患者肠源性内毒素血症的影响. 中国实用医药杂志 2007; 2: 32-33
- 28 Chen C, Yu X, Lu H, Xiao D, Mao W, Li L. Antioxidant protective effects of lactitol against endotoxemia in patients with chronic viral hepatitis. *Mol Med Rep* 2013; 7: 401-405 [PMID: 23165913 DOI: 10.3892/mmr.2012.1188]
- 29 Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative symbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2011; 201: 498-502
- 30 Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Tasaki O, Matsushima A, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H. Probiotic/synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 23-32 [PMID: 22903218 DOI: 10.1007/s10620-012-2334-x]
- 31 Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-1449 [PMID: 15122774 DOI: 10.1002/hep.20194]
- 32 Rayes N, Seehofer D, Neuhaus P. Prebiotics, probiotics, synbiotics in surgery--are they only trendy, truly effective or even dangerous? *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 547-555 [PMID: 19084991 DOI: 10.1007/s00423-008-0445-9]
- 33 谢惠民, 合理用药. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 474
- 34 文圣恩. 酪酸梭菌联合乳果糖治疗轻微型肝性脑病的临床分析. 基层医学论坛, 2012
- 35 Rishi P, Mavi SK, Bharrhan S, Shukla G, Tewari R. Protective efficacy of probiotic alone or in conjunction with a prebiotic in Salmonella-induced liver damage. *FEMS Microbiol Ecol* 2009; 69: 222-230 [PMID: 19496820 DOI: 10.1111/j.1574-6941.2009.00703.x]
- 36 占国清, 谭华炳, 李儒贵, 李金科, 张薇薇, 杜卫星, 李刚. 微生态调节剂在慢性重型肝炎患者的治疗作用. 中国微生态学杂志 2010; 22: 935-937
- 37 唐双意, 钟小斌, 陈龙英, 蓝义菊. 常用微生态制剂的体外药敏试验. 中国微生态学杂志 2007; 19: 27-31
- 38 周慧, 李洪福, 崔云龙. 酪酸梭菌活菌散与抗菌药间隔序贯应用预防抗生素相关性腹泻疗效观察. 中国微生态学杂志 2009; 21: 743-746
- 39 王威, 杨强. 微生态制剂的临床应用和研究进展. 中国误诊学杂志 2010; 10: 1533-1534
- 40 叶玲梅, 蔡咏梅, 陆红云. 3种微生态制剂对抗菌药物的敏感性检测. 中国药业 2012; 21: 33-35
- 41 Robinson CJ, Young VB. Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2010; 1: 279-284 [PMID: 20953272 DOI: 10.4161/gmic.1.4.12614]
- 42 Gratz SW, Mykkanen H, El-Nezami HS. Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 403-410 [PMID: 20101763 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.403]
- 43 Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Probiotic, prebiotic, and synbiotic use in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 186-191 [PMID: 22343306 DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283514b17]
- 44 Nair V, Soraisham AS. Probiotics and prebiotics: role in prevention of nosocomial sepsis in preterm infants. *Int J Pediatr* 2013; 2013: 874726 [PMID: 23401695 DOI: 10.1155/2013/874726]
- 45 Barraud D, Bollaert PE, Gibot S. Impact of the administration of probiotics on mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2013; 143: 646-655 [PMID: 23460153 DOI: 10.1378/chest.12-1745]
- 46 Kirpich IA, McClain CJ. Probiotics in the treatment of the liver diseases. *J Am Coll Nutr* 2012; 31: 14-23 [PMID: 22661622]
- 47 Lata J, Jurankova J, Kopacova M, Vitek P. Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2890-2896 [PMID: 21734800 DOI: 10.3748/wjg.v17.i24.2890]
- 48 Madsen K. Probiotics in critically ill patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 Suppl 3: S116-S118 [PMID: 18806700 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31817283cb]
- 49 Shi SH, Kong HS, Jia CK, Xu J, Zhang WJ, Wang WL, Shen Y, Zhang M, Zheng SS. Coagulase-negative staphylococcus and enterococcus as predominant pathogens in liver transplant recipients with Gram-positive coccal bacteremia. *Chin Med J (Engl)*

- 2010; 123: 1983-1988 [PMID: 20819529]
- 50 刘海潮, 张水军, 郭文治, 李捷. 益生菌在肝移植术后病人应用的临床研究. 北京: 中国学术期刊电子杂志社, 2012: 54-55
- 51 Jeppsson B, Mangell P, Thorlacius H. Use of probiotics as prophylaxis for postoperative infections. *Nutrients* 2011; 3: 604-612 [PMID: 22254113 DOI: 10.3390/nu3050604]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原创文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (《世界华人消化杂志》编辑部)