

# 肠道菌群改变与肝纤维化相互作用的研究进展

王蓉, 宋明宇, 李学文, 杜鹏, 杨玲

王蓉, 李学文, 杜鹏, 长江航运总医院消化内科 湖北省武汉市 430000

宋明宇, 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科 湖北省武汉市 430000

杨玲, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

王蓉, 住院医师, 主要从事慢性肝病与胃肠疾病的研究.

作者贡献分布: 本综述由王蓉完成; 宋明宇与李学文检索文献; 杨玲与杜鹏审核.

通讯作者: 杨玲, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. hepayang@163.com

收稿日期: 2014-06-23 修回日期: 2014-07-12

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-18

## Alterations in intestinal flora and hepatic fibrosis

Rong Wang, Ming-Yu Song, Xue-Wen Li, Peng Du, Ling Yang

Rong Wang, Xue-Wen Li, Peng Du, Department of Gastroenterology, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Ming-Yu Song, Department of Orthopedics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Ling Yang, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Ling Yang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. hepayang@163.com

Received: 2014-06-23 Revised: 2014-07-12

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-18

## Abstract

The normal intestinal flora plays an important role in the maintenance of human health. When the internal and external environment of the body changes and there exists intestinal flora imbalance, a variety of diseases may develop, especially liver diseases. The existence of hepatic fibrosis can cause or aggravate intestinal flora imbalance. The status of the body's intestinal flora is closely related to liver fibrosis, and they can influence each other. This review mainly discusses the relationship between alterations

in intestinal flora and hepatic fibrosis to provide new clues to the therapy of this disease in clinical practice.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Intestinal flora; Hepatic fibrosis; Research progress

Wang R, Song MY, Li XW, Du P, Yang L. Alterations in intestinal flora and hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3937-3940 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3937.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3937>

## 摘要

正常的肠道菌群对维持人体的健康起着重要的作用. 当机体内外环境发生变化, 产生肠道菌群失调时, 会引起或加重机体多种疾病, 特别是肝脏疾病. 相反, 肝纤维化发生时也可以引起或加重肠道菌群失调. 机体肠道菌群的状态与肝纤维化进程关系密切、相互影响. 本文主要探讨二者的关系, 为临床提供新的治疗思路.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 肠道菌群; 肝纤维化; 研究进展

**核心提示:** 机体发生肠道菌群失调时能够直接或间接的影响肝脏功能. 而人体处于肝纤维化疾病状态时也可以引起或加剧肠道菌群失调的程度. 改善肠道菌群失调可能打破这一恶性循环, 这为临床上治疗或改善肝纤维化提供了新的可能.

王蓉, 宋明宇, 李学文, 杜鹏, 杨玲. 肠道菌群改变与肝纤维化相互作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(26): 3937-3940 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3937.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3937>

## 0 引言

正常成年人肠道中有大量不同类型的细菌, 他们在人体的生理及病理过程中起着不可忽视的

## ■背景资料

人体肠道中含有大量微生物, 其中99%为细菌, 其中的有益菌群具有帮助人体吸收水分, 排除有害物质, 帮助合成多种维生素, 避免病原菌对人体危害等功能. 肠道菌群处于健康的平衡状态时, 致病菌或者条件致病菌以很少的数目存在, 他们产生的有毒代谢物不足以对宿主的健康产生危害. 肠道菌群平衡被打破时, 人体就会出现腹泻、便秘、消化不良等症状, 甚至影响肝脏正常生理功能, 对人体健康产生巨大影响. 相应的当肝脏发生病变, 可以诱发或加重肠道菌群的症状.

## ■同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

## ■研发前沿

本领域重点研究宿主与微生物在代谢、信号通路、免疫-炎症之间的相互作用。研究肝脏与肠道在生理上的相互作用,希望通过改善肠道菌群状态来对抗或改变肝脏疾病。

作用。肠道菌群失调与否与肝纤维化的发生发展关系密切<sup>[1]</sup>,肝纤维化的发生也可以加重肠道菌群失调的程度,应用药物或者肠道益生菌治疗或改善肠道菌群失调,对阻止肝纤维化的进展有重要的作用<sup>[2]</sup>。现在综述肠道菌群与肝纤维化过程相互作用的研究进展,希望找到治疗肝纤维化的新途径。

## 1 人体肠道菌群的概况

人体肠道菌群是一个巨大的生态系统,其密度从空肠到回肠末段逐渐递增。Eckburg等<sup>[3]</sup>研究发现,肠道微生物基本上分属厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、疣微菌门(*Verrucomicrobia*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)6大门,其中拟杆菌门和厚壁菌门为主要优势菌群。Qin等<sup>[4]</sup>研究发现,人体内至少存在着1000-1150种细菌,肠道元基因组约有330万个。如此数量众多的肠道菌群参与免疫调节、解毒、抗衰老、合成维生素、增强药物代谢与食物吸收等过程,影响人体多种生理病理代谢过程。正常情况下肠道菌群与人体、外界环境等建立了一个动态的生态平衡,一旦这个平衡被打破,造成菌群失调,会对人体的健康产生重要影响<sup>[5]</sup>。

## 2 菌群失调对肝脏纤维化过程的不良影响

2.1 肠道菌群失调 肠道菌群失调是指肠道正常微生态的失调,包括比例失调、定位转移等<sup>[6]</sup>。比例失调主要是指肠道内的优势菌大部分被抑制,而少数菌种过度繁殖,两者比例失衡造成肠道菌群种属和数量的失调<sup>[7]</sup>。定位转移指肠道菌群和肠道菌群产物如内毒素的易位<sup>[8]</sup>。又分为纵向转移、横向转移两种。纵向转移指正常菌群从原定位向肠黏膜深处转移,常常是在有菌群比例失调的基础上发生。横向转移指肠道的正常菌群由原定位向周围转移,例如大肠菌群向小肠转移。

2.2 菌群失调对肝脏的直接不良影响 人体肠道内的血液通过门脉系统,不断流入肝脏,因此肠道与肝脏之间存在密切关系。正常情况下,在肠道的屏障功能和肝脏的解毒功能共同作用下,能有效地阻止有害肠道菌群和其有害产物如内毒素进入血液循环<sup>[9]</sup>。肠道菌群失调时,其正常的解毒、合成维生素、增强药物代谢与食物吸收等功能减弱,这将引发或加重肝脏损害过程,直接导致肝纤维化的发生<sup>[10]</sup>。Hopf等<sup>[11]</sup>研究发

现,粗糙型大肠杆菌与胆汁性肝硬化的发生有关。另外,肠道菌群失调将导致肠道屏障功能受损,肠道细菌及其各种代谢物等移位进入肠外器官,过度激活机体免疫系统,引起异常免疫反应,导致肝细胞凋亡坏死<sup>[12,13]</sup>。

2.3 菌群失调对肝脏的间接不良影响 肠道菌群中有大量的革兰氏阴性菌,因此可以说肠道是人体的内毒素池。正常情况下少量内毒素经门静脉进入肝脏,绝大部分被肝脏内的免疫活性细胞如肝枯否细胞、肝树突状细胞等及肝非实质细胞如肝星状细胞等清除<sup>[14]</sup>。有动物实验<sup>[15]</sup>证明,大约40%-50%的静脉注射的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是由肝脏快速清除。而且一定量的、低水平的内毒素可维持和提高机体的免疫功能,促进针对肠道细菌抗体的产生,可以增强机体对霍乱弧菌、志贺菌属等致病毒素的抵抗力<sup>[16]</sup>。

当肠道菌群失调时,肠道内内毒素产生增多,特别是当肠道受损后,肠黏膜细胞之间紧密连接下降,通透性增高使肠黏膜的屏障功能减弱造成肠道内毒素易位进入门脉系统<sup>[10]</sup>。从门脉系统吸收的内毒素,可以通过侧枝循环,绕过肝脏,成为体循环内毒素血症<sup>[17]</sup>。

肠源性内毒素血症在肝脏疾病的发生、发展、维持、恶化中起着重要作用。多项研究<sup>[18,19]</sup>表明,在动物肝脏内有内毒素的条件下,CCl<sub>4</sub>、D-氨基半乳糖可引起严重的肝损害,口服乳果糖降低体循环内毒素水平后,可防治肝坏死,内毒素可使血液中谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平升高,加剧肝硬化大鼠肝纤维化的进程。内毒素可以引起肝细胞对K<sup>+</sup>的通透性增高,使线粒体肿胀进而引起线粒体损害,导致三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成障碍,引起肝细胞的肿胀或坏死<sup>[20]</sup>。除此之外更重要的是小剂量的内毒素可激活肝内枯否细胞和单核细胞,释放炎症诱导因子-肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、白三烯、血小板活化因子、血栓素等,内毒素及TNF- $\alpha$ 均可诱发肝脏局部性的施旺氏反应,引起肝脏微循环障碍,导致肝细胞损害<sup>[21]</sup>。并且促炎性细胞因子的增加使抗炎因子及护肝细胞因子减少,促使肝脏接收更多的肠源性内毒素,使得肝脏内氧化应激增强,引起肝纤维化及脂质过氧化<sup>[22,23]</sup>。而大剂量的内毒素可以直接诱导肝枯否细胞凋亡,导

## ■相关报道

Yeon Seok Seo等综述了“肝-肠轴”在肝脏纤维化和肝门静脉高压的重要作用。理解“肝-肠轴”和相关的信号通路为预防治疗肝纤维化和门静脉高压提供新的治疗靶点。蒋伟伟等综述了肠道菌群与酒精性肝病、肝炎、肝硬化等多种肝脏疾病的相互作用。指出肠道菌群与肝脏之间具有重要的联系。

致胶原酶合成水平下降,这可能是肝纤维化进展期间胶原沉积加重,降解减少的重要原因<sup>[24]</sup>。

### 3 肝纤维化可以引起或加剧肠道菌群失调的程度

肝脏的纤维化病变可以引起或加重肠道菌群失调的程度。吴旭等<sup>[25]</sup>研究发现,肝硬化患者肠道粪便中双歧杆菌、类杆菌、真杆菌-直肠梭菌、肠球菌、大肠杆菌和梭状芽胞杆菌等细菌数量及构成比发生改变,但是肠道菌群的这种变化与肝硬化的病因及疾病严重程度之间无明显相关性。赵海英等<sup>[26]</sup>也研究发现,肝硬化患者存在肠道菌群失调,主要表现在双歧杆菌的减少。

肝脏合成排入肠道的胆汁是调节肠道菌群的重要因素,正常情况下,大部分的结合胆汁酸在回肠末端吸收,只有少量进入结肠,被细菌分解,发挥调节结肠菌群生态平衡的作用<sup>[27]</sup>。当存在肝纤维化时,胆汁分泌异常,发生细菌在小肠近端过度生长现象。而这些过度生长的细菌中厌氧菌、普通类杆菌和需氧菌肠球菌、表皮葡萄球菌均有分解结合胆汁酸的能力<sup>[28]</sup>。另外,Shindo等<sup>[28]</sup>研究发现,肝纤维化时胃液及空肠部分明显偏碱,这与细菌的过度生长有关。严重的肝纤维化时,小肠的血液灌流减少,导致肠道缺血蠕动减弱,这些变化导致病菌易于繁殖,导致肠道菌群失调的发生<sup>[29]</sup>。而且此时肠系膜上皮细胞缺血、坏死等,肠道的屏障功能受损,通透性增高,对细菌及内毒素的屏障作用减弱,大量细菌及内毒素进入组织内。有研究<sup>[30]</sup>证实,存在肝纤维化的患者,其胃肠道传输功能减弱,并且这种减弱可以通过抗生素治疗得以改善;另外,此时的肝脏功能减弱、肝枯否细胞功能受到抑制,肝脏对内毒素的清除能力减弱,这两方面因素综合作用使得肝纤维化时,内毒素血症的发生率大大提高,而内毒素血症反过来又可以加重肝脏损害,造成一个恶性循环<sup>[31]</sup>。近年的动物试验和临床研究结果也证实肝脏病变发生时,会出现肠道菌群失调和循环中内毒素升高的现象<sup>[32,33]</sup>。

### 4 改善肠道菌群失调延缓或终止肝纤维化的进程

肠道菌群失调时对肝脏有直接或间接的不良影响,诱发或加重肝纤维化的进程,而肝纤维化发生时,也可以导致肠道菌群失调的发生和内毒素血症,这二者相互诱导相互促进,构成了一个恶性循环。因此在合理的病因治疗、较好的抗纤维化治疗和合理的保肝对症与支持治疗的前提下,应用各种手段改善或治疗肠道菌群失调

的状态,可能终止或改善肝脏纤维化的进程<sup>[34]</sup>。对肠道菌群失调调节的主要手段有微生态制剂调节和中药调节。微生态制剂是利用微生物及代谢产物制成的制剂。目前主要有两种微生态制剂:优势种群制剂也就是通常所说的益生菌,常用的有双歧杆菌和乳酸杆菌制剂;促进优势菌群生长的制剂,通过促进体内的益生菌生长繁殖发挥作用<sup>[6]</sup>。Imani Fooladi等<sup>[35]</sup>综述了大量的临床和实验研究结果,发现应用益生菌可以降低肠道内病菌的繁殖,降低促炎症介质的释放,减少细菌微生物的脲酶活性,降低粪便pH值减少氨吸附。益生菌疗法可以作为一种安全、廉价、非侵入性的方法,减少肝脏疾病过程中的病理生理症状,改善肝脏疾病的发展过程。国内大量研究<sup>[26-36]</sup>也表明了益生菌对肝纤维化过程具有一定的防治作用。应用以含党参、茯苓、白术为主的中药合剂进行健脾、补气,能够有效保护肠黏膜,促进组织修复,促进组织修复,调节肠道菌群,降低内毒素水平,具有较好的应用前景<sup>[37-39]</sup>。

总之,应用益生菌、中药等疗法,改善或治疗肠道菌群,打破肠道菌群失调与肝纤维化的恶性循环,可能作为治疗肝脏纤维化的一种新途径。

## 5 参考文献

- 1 Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 337-346 [PMID: 23323248 DOI: 10.3350/cmh.2012.18.4.337]
- 2 蒋伟伟, 刘玉兰. 肠道菌群与常见肝病. *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 5-6
- 3 Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
- 4 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- 5 翟齐啸, 田丰伟, 王刚, 陈卫. 肠道微生物与人体健康的研究进展. *食品科学* 2013; 337-341
- 6 尹军霞, 林德荣. 肠道菌群与疾病. *生物学通报* 2004; 39: 26-28
- 7 朱宁川, 陈岩. 肝病肠道菌群失调与肠源性内毒素血症. *中国微生物学杂志* 2004; 16: 64-65

## ■创新盘点

本综述从肠道菌群失调对肝纤维化的不良影响及肝纤维化发生后加重肠道菌群的状态两方面阐述了肠道菌群状态与肝纤维化进程联系密切,进而提出改善肠道菌群失调可延缓或终止肝纤维化的进程这一概念,对指导临床治疗肝纤维化有重要意义。

## ■应用要点

本文阐述了肠道菌群与肝脏之间的相互关系,为治疗或改善肝纤维化进程提供了一条新的思路。



## ■同行评价

本文有一定科学性、创新性和可读性,对指导相关的临床工作和相关的科研工作有一定意义。本文能反映我国或国际胃肠病学在该领域的临床和基础研究水平。

- 8 Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-433 [PMID: 15723320 DOI: 10.1002/hep.20632]
- 9 Szabo G, Bala S, Petrasek J, Gattu A. Gut-liver axis and sensing microbes. *Dig Dis* 2010; 28: 737-744 [PMID: 21525758 DOI: 10.1159/000324281]
- 10 马士恒, 刘金星. 肠道菌群及内毒素在慢性肝病中的作用. *河北职工医学院学报* 2001; 18: 62-64
- 11 Hopf U, Möller B, Stemerowicz R, Lobeck H, Rodloff A, Freudenberger M, Galanos C, Huhn D. Relation between *Escherichia coli* R(rough)-forms in gut, lipid A in liver, and primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1989; 2: 1419-1422 [PMID: 2574361 DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92034-5]
- 12 秦庆福, 李洪福. 慢性肝病与肠道菌群的研究进展. *中国微生态学杂志* 2012; 24: 476-477
- 13 Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology* 2008; 48: 322-335 [PMID: 18506843 DOI: 10.1002/hep.22306]
- 14 Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147-163 [PMID: 19302037 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132629]
- 15 Dolganiuc A, Norkina O, Kodys K, Catalano D, Bakis G, Marshall C, Mandrekar P, Szabo G. Viral and host factors induce macrophage activation and loss of toll-like receptor tolerance in chronic HCV infection. *Gastroenterology* 2007; 133: 1627-1636 [PMID: 17916356 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.003]
- 16 Keraan M, Meyers OL, Engelbrecht GH, Hickman R, Saunders SJ, Terblanche J. Increased serum immunoglobulin levels following portacaval shunt in the normal rat. *Gut* 1974; 15: 468-472 [PMID: 4136811 DOI: 10.1136/gut.15.6.468]
- 17 Guarner C, Soriano G, Such J, Teixidó M, Ramis I, Bulbena O, Roselló J, Guarner F, Gelpi E, Balanzó J. Systemic prostacyclin in cirrhotic patients. Relationship with portal hypertension and changes after intestinal decontamination. *Gastroenterology* 1992; 102: 303-309 [PMID: 1727763]
- 18 Liaudet L, Rosselet A, Schaller MD, Markert M, Perret C, Feihl F. Nonselective versus selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental endotoxic shock. *J Infect Dis* 1998; 177: 127-132 [PMID: 9419179 DOI: 10.1086/513813]
- 19 Guarner F, Wallace JL, MacNaughton WK, Ibbotson GC, Arroyo V, Rodés J. Endotoxin-induced ascites formation in the rat: partial mediation by platelet-activating factor. *Hepatology* 1989; 10: 788-794 [PMID: 2807157 DOI: 10.1002/hep.1840100507]
- 20 刘建仓, 陆松敏, 郭素清, 李著. 家兔内毒素血症时肝肾心肺线粒体磷脂酶A<sub>2</sub>及其膜流动性的改变. *中国病理生理杂志* 1997; 13: 80-84
- 21 赵龙凤, 李红, 韩德五. 肠源性内毒素血症与肝病. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 1145-1149
- 22 López E, López I, Ferreira A, Sequí J. Clinical and technical phosphoproteomic research. *Proteome Sci* 2011; 9: 27 [PMID: 21635771 DOI: 10.1186/1477-5956-9-27]
- 23 Nibbe RK, Chance MR. Approaches to biomarkers in human colorectal cancer: looking back, to go forward. *Biomark Med* 2009; 3: 385-396 [PMID: 20161020 DOI: 10.2217/bmm.09.33]
- 24 刘近春, 张新日, 韩德五, 李艳娇, 刘清华. NO在肝纤维化形成中对肝脏微循环的影响. *中国微循环* 2004; 8: 295-297
- 25 吴旭, 吴云峰, 毛朝亮, 吴中明. 肝硬化患者肠道微生态的变化. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2491-2495
- 26 赵海英, 王惠吉, 吕治, 许淑珍. 肝硬化患者肠道菌群的研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 19-21
- 27 樊建设, 唐由凯. 论肝脏与肠道微生态系统的关系. *中国微生态学杂志* 1996; 8: 48-49
- 28 Shindo K, Machida M, Miyakawa K, Fukumura M. A syndrome of cirrhosis, achlorhydria, small intestinal bacterial overgrowth, and fat malabsorption. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2084-2091 [PMID: 8249977]
- 29 Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, Simrén M, Sjövall H, Stotzer PO, Abrahamsson H, Olsson R, Björnsson ES. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1362-1370 [PMID: 12818282 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07475.x]
- 30 Van Thiel DH, Fagioli S, Wright HI, Chien MC, Gavalier JS. Gastrointestinal transit in cirrhotic patients: effect of hepatic encephalopathy and its treatment. *Hepatology* 1994; 19: 67-71 [PMID: 8276369 DOI: 10.1002/hep.1840190112]
- 31 葛声, 马可. 肠道菌群与肝硬化. *营养健康新观察* 2009; (2): 16-19
- 32 李兰娟, 肖党生, 吴仲文, 杨青, 傅素珍, 陈春雷. 急性肝衰竭大鼠肠道菌群和内毒素的动态研究. *中华肝病杂志* 2004; 12: 44-46
- 33 李兰娟, 吴仲文, 马伟杭, 俞云松, 陈亚岗. 慢性重型肝炎患者肠道菌群的变化. *中华传染病杂志* 2001; 19: 24-26
- 34 Garcovich M, Zocco MA, Roccarina D, Ponziani FR, Gasbarrini A. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy: focusing on gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6693-6700 [PMID: 23239905 DOI: 10.3748/wjg.v18.i46.6693]
- 35 Imani Fooladi AA, Mahmoodzadeh Hosseini H, Nourani MR, Khani S, Alavian SM. Probiotic as a novel treatment strategy against liver disease. *Hepat Mon* 2013; 13: e7521 [PMID: 23610585 DOI: 10.5812/hepatmon.7521]
- 36 李飞, 刘杰, 党光珍, 崔云龙. 益生菌防治消化系统疾病的应用研究进展. *科学技术与工程* 2010; 10: 6941-6948
- 37 刘蓉, 唐方. 中药保护肠屏障功能研究概况. *上海中医药杂志* 2004; 38: 57-59
- 38 鄢伟伦, 王帅帅, 任霞. 白术对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究. *山东中医杂志* 2011; 30: 417-419
- 39 宋克玉, 江振友, 严群超, 陈琛, 施珊珊. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究. *中国临床药理学杂志* 2011; 27: 142-145

编辑 田滢 电编 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

