

# 肠道益生菌辅助治疗非酒精性脂肪性肝病的系统评价

喻朝宁<sup>1</sup>, 伍晓华<sup>2△</sup>, 何继东<sup>2</sup>, 刘莉<sup>2</sup>

(1. 邛崃市医疗中心医院, 四川邛崃 611530; 2. 四川省雅安市第二人民医院, 四川雅安 625000)

**摘要:**目的 系统评价肠道益生菌辅助治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效和安全性。方法 电子检索 Cochrane 图书馆临床对照试验(2018 年 1 期)、EMbase、PubMed、中国知网(CNKI)、维普万方数据库, 检索时限均为建库至 2018 年 1 月。并人工检索相关会议论文集及查阅检索到的所有文献的参考文献, 完整收集国内外关于肠道益生菌辅助治疗非酒精性脂肪性肝病的随机对照试验(RCT)研究。由 2 位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并进行质量评价后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 14 个 RCT 包括 1 110 例患者。Meta 分析结果显示:(1) 益生菌组肝脏生化学指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)优于安慰剂或空白对照组( $P < 0.05$ ); (2) 益生菌组血脂指标三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度胆固醇(LDL)优于安慰剂或空白对照组( $P < 0.05$ ); 益生菌组高密度脂蛋白(HDL)不优于安慰剂或空白对照组( $P = 0.74$ ); (3) 益生菌组空腹血糖(FBG)、体质量指数(BMI)不优于安慰剂或空白对照组( $P = 0.12, 0.35$ ); 益生菌组胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )优于安慰剂或空白对照组( $P < 0.05$ )。结论 肠道益生菌辅助治疗非酒精性脂肪性肝病可改善肝脏酶谱, 也可改善血脂和胰岛素抵抗, 是安全有效的辅助治疗方案, 但仍需进一步循证医学证据来指导临床实践。

**关键词:** 益生菌; 非酒精性脂肪性肝病; 脂肪肝; 系统评价

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.019

中图法分类号: R575.5

文章编号: 1673-4130(2019)06-0714-05

文献标识码: A

## Probiotics for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of randomized controlled trials

YU Chaoning<sup>1</sup>, WU Xiaohua<sup>2△</sup>, HE Jidong<sup>2</sup>, LIU Li<sup>2</sup>

(1. Qionglai City Medical Center Hospital, Qionglai, Sichuan 611530, China; 2. the Second People's Hospital of Ya'an, Ya'an, Sichuan 625000, China)

**Abstract: Objective** To assess the efficacy and safety of probiotics for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Methods** We searched Cochrane Central Register of Controlled Trials(1 issue in 2018), EMbase, PubMed, CNKI database and WANFANG database and search time limit was to establish database until January 2018. We also manual searched relevant journals and conference proceedings. Prospective, randomized controlled trials (RCT) of probiotics therapy for non-alcoholic fatty liver disease. The systematic review was conducted using the method recommended by The Cochrane Collaboration. **Results** Fourteen trials with a total of 1 110 patients were included in the systematic review. The meta-analysis showed: (1) The biochemical indexes of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT) in the liver of probiotics group were better than those of placebo or blank control group ( $P < 0.05$ ). (2) Triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low density cholesterol (LDL) in the probiotics group were better than those in the placebo or blank control group ( $P < 0.05$ ). HDL in the probiotic group was no better than in the placebo or blank control group ( $P = 0.74$ ). (3) Fasting blood glucose (FBG) and body mass index (BMI) in the probiotics group were no better than those in the placebo or blank control group ( $P = 0.12, 0.35$ ). Homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in probiotics group were better than those in placebo or blank control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Intestinal probiotics as adjuvant therapy for non-alcoholic fatty liver disease can improve hepatic enzymogram, blood lipids and insulin resistance, which is a safe and effective adjuvant therapy. However, further evidence-based medical evidence is still needed to guide clinical practice.

作者简介: 喻朝宁, 男, 主任医师, 主要从事心血管及内分泌代谢循证医学及临床研究。△ 通信作者, E-mail: hjdshare@sina.com。

本文引用格式: 喻朝宁, 伍晓华, 何继东, 等. 肠道益生菌辅助治疗非酒精性脂肪性肝病的系统评价[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 714-717.

**Key words:** probiotics; non-alcoholic fatty liver disease; fatty liver; systematic review

随着肥胖和代谢综合征在全球流行,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)已成为我国最常见的慢性肝病之一,危害公众健康<sup>[1]</sup>。目前 NAFLD 的治疗方案,主要根据患者的病情进行个体化治疗选择。近年来的研究显示,肠道菌群可以通过“肠-肝轴”参与 NAFLD 的发生和发展,且与肥胖、脂肪变和胰岛素抵抗等密切相关<sup>[2]</sup>,动物实验的研究显示,益生菌可改善 NAFLD 模型大鼠肝病的代谢并延缓其进展<sup>[3-4]</sup>。国内外的临床研究也发现益生菌对 NAFLD 的治疗具有一定疗效。但随机对照试验(RCT)研究报道偏少,且大多研究样本量较小及结果存在不一致性,不能提供足够的证据。为了取得益生菌治疗 NAFLD 的进一步临床循证医学证据,采用国际 Cochrane 协作网推荐的方法进行系统评价,以期为临床实践提供最佳的参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入益生菌辅助治疗 NAFLD 的 RCT 的全文文献(中文和英文)。纳入标准:(1)年龄>18 岁,性别不限;(2) NAFLD 的诊断标准依据 2010 年 NAFLD 诊疗指南。(3) 包含益生菌治疗的 RCT。排除标准为有以下情况之一的患者:(1)酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的肝病;(2) 甲状腺功能减退症、炎症肠病、库欣综合征、全胃肠外营养等可导致脂肪肝的情况;(3) 药物所致脂肪肝者;(4) 正在或近期服用中西药物可导致肝脏酶谱升高的患者;(5) 对治疗药物过敏者。

**1.2 干预措施** 试验组为益生菌治疗方案。对照组为安慰剂或空白对照。治疗的疗程、给药途径、剂量不限,两组可同时接受相同剂量、疗程的其他治疗。

**1.3 疗效评价指标** 主要指标为肝脏生化学指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)]和不良反应发生率;次要指标为血脂指标[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)]、空腹血糖(FBG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、体质量指数(BMI)。

**1.4 文献检索** 计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验(2018 年第 1 期)、Embase、PubMed、CNKI、维普、万方数据库,检索时限均为建库至 2018 年 1 月。英文检索词包括: probiotic, probiotics, yeast, yogurt, Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces, Lactococcus, Streptococcus, Enterococcus, NAFLD, NASH, fatty liver, hepatic steatosis, steatohepatitis; 中文检索词包括益生菌,乳酸菌,双歧杆菌,培菲康,乐托尔,米雅 BM、脂肪肝、肝脂肪变性、非酒

精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪性肝炎。人工检索美国消化疾病周、世界胃肠病学会议、中华医学会内分泌学分会会议;查阅检索到所有文献的参考文献,手检相关文献。以 PubMed 为例,其检索策略如下: # 1 probiotic OR probiotics OR yeast OR yogurt OR Lactobacillus OR Bifidobacterium OR Saccharomyces OR Lactococcus OR Streptococcus OR Enterococcus; # 2 NAFLD OR NASH OR fatty liver OR hepatic steatosis OR steatohepatitis; # 3 clinical trial; # 4 # 1 AND # 2 AND # 3。

**1.5 方法学质量评价和资料提取** 按 Cochrane 系统评价员手册中 RCT 的偏倚风险评估工具对纳入研究的偏倚风险进行评价<sup>[4]</sup>。两名评价员独立对文献质量进行评价,按设计好的表格提取所需资料并交叉核对,如遇分歧通过讨论或由第 3 位研究人员的意见解决。

**1.6 统计学处理** 试验结果的异质性采用  $\chi^2$  检验,若无异质性( $P>0.10$ ),Meta 分析选用固定效应模型,否则在解释异质性可能的因素后选用随机效应模型。若有试验足够则进行敏感性分析。计量资料,当对同一疗效指标采用统一的测量工具时,计算加权均数差值(WMD)及其 95%可信区间(CI),否则计算标准化均数差值(SMD)及其 95%CI。计数资料计算比值比(OR)值及其 95%CI。疗效判定指标均采用意向性分析。当纳入研究足够多时,采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。若各临床试验提供的数据不能进行 Meta 分析,则只进行描述性的定性分析。若存在明显的临床异质性则采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理。统计采用 Cochrane 协作网的 Revman 5.2 软件。

## 2 结果

**2.1 纳入研究基本特征及质量评价** 按照 Cochrane 协作网检索策略,共检索到相关文章 427 篇,阅读题目及摘要后,排除综述类文章及信件,筛选得到可能符合纳入标准的文章 40 篇。仔细查阅全文后,最终纳入 14 个试验,均为全文发表,6 篇为英文文献,8 篇为中文文献,样本量最大包括 120 例患者,最小的仅为 20 例。14 篇试验均有明确的纳入及排除标准。见表 1。

**2.2 益生菌治疗 NAFLD 的 Meta 分析结果**

**2.2.1 肝脏生化指标** (1)ALT:共 13 篇试验包括 991 例患者<sup>[5-8,10-18]</sup>,提供了 ALT 的资料。Meta 分析结果显示:各试验间有异质性( $P<0.05$ ,  $I^2=97\%$ ),采用随机效应模型。两组间比较差异有统计学意义[IV Random 95%CI(-23.40 ~ -9.37);  $P<0.05$ ]。(2)

AST:共 11 篇试验包括 861 例患者<sup>[5-7,10-11,13-18]</sup>,提供了 AST 的资料。Meta 分析结果显示:各试验间有异质性( $P < 0.05, I^2 = 99\%$ ),采用随机效应模型。两组间比较差异有统计学意义[IV Random 95% CI (-22.45 ~ -6.89);  $P = 0.000 2$ ]。(3)GGT:共 8 篇

试验包括 705 例患者<sup>[10,12-18]</sup>,提供了 GGT 的资料。Meta 分析结果显示:各试验间有异质性( $P < 0.05, I^2 = 94\%$ ),采用随机效应模型。两组间比较差异有统计学意义[IV Random 95% CI (-15.82 ~ -7.04);  $P < 0.05$ ]。见图 1。

表 1 纳入研究基本特征及质量评价

纳入研究	n		研究地区	年龄(岁)		治疗方案		随访时间	Jadad 评分(分)
	试验组	对照组		试验组	对照组	试验组	对照组		
WONG 等 <sup>[5]</sup>	10	10	中国香港	42.00±9.00	52.00±9.00	乳酸杆菌和双歧杆菌 3 g bid+常规治疗	常规治疗	6 个月	5
MALAGUARNERA 等 <sup>[6]</sup>	34	32	意大利	46.90±5.40	46.70±5.70	双歧杆菌 2.5 g bid	安慰剂	24 周	5
ALLER 等 <sup>[7]</sup>	14	14	西班牙	49.40±10.91	44.30±15.10	保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌 10.5 g/d,qd	安慰剂	3 个月	5
YANG 等 <sup>[8]</sup>	30	30	中国	47.50±12.30	47.10±10.70	枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊 0.5 g tid+常规治疗	常规治疗	4 周	3
YANG 等 <sup>[9]</sup>	53	56	中国	75.60±12.30	75.40±10.50	复方嗜酸乳杆菌 1 g tid	空白对照	3 个月	2
于文畅等 <sup>[10]</sup>	50	50	中国	63.48±3.15	65.33±3.50	双歧三联活菌 0.84 g bid+常规治疗	常规治疗	3 个月	2
黄汝金 <sup>[11]</sup>	55	55	中国	46.30±9.50	45.80±9.20	枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊 0.5 g tid+常规治疗	常规治疗	4 周	2
郑贤干 <sup>[12]</sup>	35	35	中国	43.10±5.20	42.70±4.90	双歧杆菌三联活菌 0.42 g tid+常规治疗	常规治疗	4 周	2
WEN 等 <sup>[13]</sup>	40	40	中国	39.58±11.52	40.45±10.93	双歧杆菌三联活菌 0.42 g tid+常规治疗	常规治疗	24 周	2
王秀英等 <sup>[14]</sup>	42	42	中国	37.50±7.70	35.60±6.84	双歧杆菌四联活菌 1.5 g tid+常规治疗	常规治疗	4 周	2
卢丹等 <sup>[15]</sup>	60	60	中国	45.12±6.53	46.39±6.78	双歧杆菌四联活菌 1.5 g tid+常规治疗	常规治疗	4 周	2
易艳容等 <sup>[16]</sup>	40	40	中国	47.60±4.50	46.70±3.70	枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊 0.5 g bid+常规治疗	常规治疗	4 周	2
赵庆卫等 <sup>[17]</sup>	33	30	中国	44.05±11.60	43.13±9.57	双歧杆菌三联活菌 0.84 g bid	安慰剂	6 个月	4
姚惠香等 <sup>[18]</sup>	60	60	中国	45.20±11.60	46.30±12.00	双歧杆菌三联活菌 0.84 g bid+常规治疗	常规治疗	3 个月	5

注: qd 为每日 1 次, bid 为每日 2 次; tid 为每日 3 次

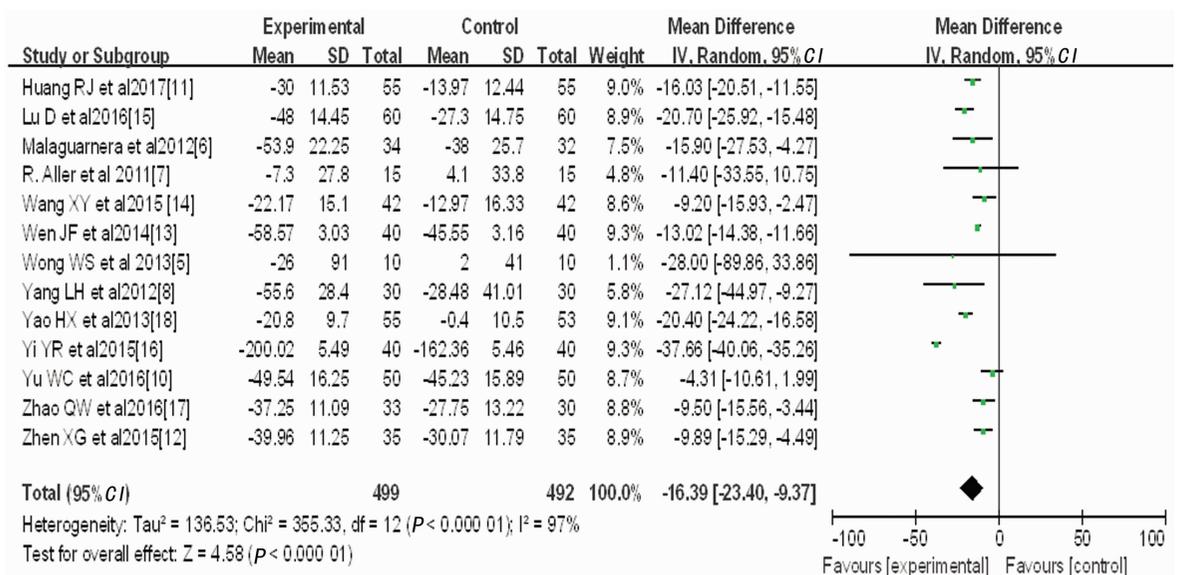


图 1 各项指标的 BMI 资料

2.2.2 次要指标 (1)TG:共 9 篇试验包括 698 例患者<sup>[5-7,9-11,13,15,17]</sup>,提供了 TG 的资料。Meta 分析结果显示,各试验间有异质性( $P < 0.05, I^2 = 80\%$ ),采用随机效应模型。两组间比较差异有统计学意义[IV Random 95% CI (-0.46 ~ -0.15);  $P < 0.05$ ]。(2)TC:共 9 篇试验包括 698 例患者<sup>[5-7,9-11,13,15,17]</sup>,提供了 TC 的资料。Meta 分析结果显示,各试验间有异质性( $P = 0.01, I^2 = 60\%$ ),采用随机效应模型。两组间比

较差异有统计学意义[IV Random 95% CI (-0.43 ~ -0.13);  $P = 0.000 2$ ]。(3)LDL:共 6 篇试验包括 416 例患者<sup>[5-7,10,13,15]</sup>,提供了 LDL 的资料。Meta 分析结果显示,各试验间有异质性( $P < 0.05, I^2 = 83\%$ ),采用随机效应模型。两组间比较差异有统计学意义[IV Random 95% CI (-0.62 ~ -0.08);  $P = 0.01$ ]。(4)HDL:共 6 篇试验包括 416 例患者<sup>[5-7,10,13,15]</sup>,提供了 HDL 的资料。Meta 分析结果显示,各试验间有异

质性( $P < 0.05$ ,  $I^2 = 92\%$ ), 采用随机效应模型。两组间比较差异无统计学意义 [IV Random 95% CI (-0.14~0.20);  $P = 0.74$ ]。 (5) FBG: 共 5 篇试验包括 305 例患者<sup>[5-7,9,13]</sup>, 提供了 FBG 的资料。Meta 分析结果显示, 各试验间无异质性( $P = 0.93$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型。两组间比较差异无统计学意义 [IV Fixed 95% CI (-0.14~0.02);  $P = 0.12$ ]。 (6) HOMA-IR: 共 3 篇试验包括 176 例患者<sup>[6-7,16]</sup>, 提供了 HOMA-IR 的资料。Meta 分析结果显示, 各试验间无异质性( $P = 0.71$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型。两组间比较差异有统计学意义 [IV Fixed 95% CI (-0.78~-0.29);  $P < 0.05$ ]。 (7) TNF- $\alpha$ : 共 5 篇试验包括 320 例患者<sup>[6-8,14,16]</sup>, 提供了 TNF- $\alpha$  的资料。Meta 分析结果显示, 各试验间有异质性( $P < 0.05$ ,  $I^2 = 97\%$ ), 采用随机效应模型。两组间比较差异有统计学意义 [IV Random 95% CI (-8.61~-0.63);  $P = 0.02$ ]。 (8) BMI: 共 4 篇试验包括 225 例患者<sup>[5-7,9]</sup>, 提供了 BMI 的资料。Meta 分析结果显示, 各试验间无异质性( $P = 0.79$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型。两组间比较差异无统计学意义 [IV Fixed 95% CI (-0.29~0.84);  $P = 0.35$ ]。见图 1。

**2.2.3 不良反应发生率** 仅有 2 篇试验报道了不良反应发生率, 1 篇试验(包括 120 例患者)报道试验组出现不良反应 6 例, 其中恶心 3 例, 腹部不适 2 例, 稀便 1 例。对照组治疗期间出现 4 例, 其中恶心 2 例、头晕和浮肿各 1 例。症状均较轻, 未发生严重不良反应。1 篇试验(包括 86 例患者)报道两组均无不良反应发生。

### 3 讨论

目前研究显示, 肠道菌群对肝脏具有双重作用, 肠道细菌过度生长、肠道菌群改变和肠源性内毒素血症与 NAFLD 关系密切。肠道益生菌作为辅助治疗已广泛应用于临床。近年来, 肠道益生菌辅助治疗 NAFLD 为临床提供了一种新选择。基础和临床研究结果均提示益生菌制剂可明显改善 NAFLD 和 NASH 的肝脏损伤, 为治疗 NAFLD 开辟了新的治疗方式。

本研究系统评价了全球已完成的 14 个 RCT, 希望能提供最新的临床应用证据。在本研究中的 Meta 分析结果提示(纳入 8~13 篇 RCT), 肠道益生菌辅助治疗 NAFLD 可改善肝脏生化指标 (ALT、AST、GGT), 纳入研究中尽管存在发表偏倚, 但有 5 篇 RCT 为高质量研究, 在排除低质量 RCT 研究后, 所得结果一致, 说明在改善肝脏生化指标结果上具有一定的稳定性和可靠性。在血脂改善上, Meta 分析结果提示, 肠道益生菌辅助治疗 NAFLD 可降低 TG、TC、LDL, 对 HDL 无改善。纳入 3 篇和 5 篇 RCT 的

Meta 分析结果提示, 肠道益生菌辅助治疗 NAFLD 可改善 HOMA-IR 和 TNF- $\alpha$ 。纳入 5 篇和 4 篇 RCT 的 Meta 分析结果提示, 肠道益生菌不改善 NAFLD 患者 FBG 和 BMI。在不良反应发生率上, 结果提示副作用较少, 较安全。仅 2 篇文献报道轻度不良反应, 与安慰剂或空白对照无差异。同时, 也应该看到本系统评价纳入试验还存在方法学缺陷, 其可能影响 Meta 分析结果: (1) 大部分纳入研究 Jadad 评分偏低, 可能存在异质性; (2) 由于部分研究未采用盲法和分配方案进行隐藏, 可能存在实施偏倚和测量偏倚, 也存在选择性偏倚的高度可能性, 个别研究样本含量小(仅 20 例), 使产生偏倚和误差的可能增加; (3) 评价指标仅局限于中间指标, 导致研究结果欠全面; (4) 纳入研究在肠道益生菌使用剂量和疗程上有不同, 且没有评估不同可能存在的差别。

### 4 结论

现有的证据显示, 肠道益生菌辅助治疗 NAFLD 能改善肝脏酶谱, 同时改善血脂、胰岛素抵抗等, 是一种有效和安全的辅助治疗方案, 但尚需严格设计多中心、大样本临床随机对照试验的证据。同时, 在今后的研究开展应注意选择肠道益生菌组分, 剂量、使用时机、疗程及与何种治疗方案联合, 进一步的安全性评估等。

### 参考文献

- [1] KELISHADI R, POURSAFA P. Obesity and air pollution; global risk factors for pediatric non-alcoholic fatty liver disease[J]. Hepat Mon, 2011, 11(10): 794-802.
- [2] NEUSCHWANDER-TETRI B A, CALDWELL S H. Nonalcoholic steatohepatitis; summary of an AASLD single topic conference[J]. Hepatology, 2003, 37(1): 1202-1219.
- [3] ENDO H, NIIOKA M, KOBAYASHI N, et al. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats; new insight into the probiotics for the gut-liver axis[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63388.
- [4] 沈峰, 范建高. 肠道微生态在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 22(10): 968-971.
- [5] WONG V W, WON G L, CHIM A M, et al. Treatment of nonalcoholic steato hepatitis with probiotics; A proof-of-concept study[J]. Ann Hepatol, 2013, 12(2): 256-262.
- [6] MALAGUARNERA M, VACANTE M, ANTIC T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic Steatohepatitis [J]. Dig Dis Sci, 2012(57): 545-553.
- [7] ALLER R, DE LUIS D A, IZAOLA O, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients; a double blind randomized clinical trial[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011, 15(9): 1090-1095.

- and or mutations as comorbid factors for development and progression of chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(6):848-854.
- [8] 陈钺地, 龙莉玲, 彭鹏, 等. 采用 MRI T2 \* 值定量评估重型  $\beta$  地中海贫血患者体内器官铁沉积的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(4):284-287.
- [9] NIEDERAU C, FISCHER R, SONNENBERG A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis[J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(20):1256-1262.
- [10] 彭健, 张耀婷, 陈杰, 等. 转铁蛋白的结构功能和潜在临床应用价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(26):56-60.
- [11] 都泓莲, 盛云建, 李焯, 等. EB 病毒性肝炎 29 例临床分析[J]. *西南医科大学学报*, 2016, 39(2):148-150.
- [12] 欧强, 王洋, 徐燕华, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清铁代谢指标的变化及临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(12):2360-2363.
- [13] ANDERSON G J. Things that go BMP in the liver: bone morphogenetic protein 6 and the control of body Iron homeostasis[J]. *Hepatology*, 2009, 50(1):316-319.
- [14] OLYNYK J, HALL P, REED W, et al. A long-term study of the interaction between Iron and alcohol in an animal model of Iron overload[J]. *J Hepatol*, 1995, 22(6):671-676.
- [15] 江远, 张玲, 何金洋, 等. 铁沉积于巨噬细胞对转化生长因子及炎症介质基因表达的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(2):103-106.
- [16] 江远, 张玲, 钟肖英, 等. 铁沉积对大鼠肝纤维化影响的机制研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(2):173-177.
- [17] AREZZINI B, LUNGHI B, LUNGARELLA G, et al. Iron overload enhances the development of experimental liver cirrhosis in mice[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35(4):486-495.
- [18] 徐慧玲, 陈军刚, 何灿辉. 人疱疹病毒感染及抗疱疹病毒感染药物研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(6):719-724.
- [19] DELIMA R D, CHUA A C, TIRNITZ-PARKER J E, et al. Disruption of hemochromatosis protein and transferrin receptor 2 causes iron-induced liver injury in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 56(2):585-593.
- [20] CHITAMBAR C R, SEIGNEURET M C, MATTHAEUS W G, et al. Modulation of lymphocyte proliferation and immunoglobulin production by transferrin-gallium[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(5):1125-1129.
- [21] 胡琴, 刘维, 邵宏. 药物性肝损伤的药物治疗研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(2):231-236.
- [22] TUJIOS S, FONTANA R J. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(4):202-211.
- [23] 江智龙, 李萍, 王俊岭, 等. 药物性肝损伤 106 例中肝组织铁沉积与血清生物化学、病理学的关系[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(8):543-547.
- [24] MAO W L, HU Y, LOU Y F, et al. Abnormal serum Iron markers in chronic hepatitis B virus infection May be because of liver injury[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(2):130-136.
- [25] BLUMBERG B S, LUSTBADER E D, WHITFORD P L. Changes in serum Iron levels due to infection with hepatitis B virus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, 78(5):3222-3224.

(收稿日期:2018-08-13 修回日期:2018-12-14)

(上接第 717 页)

- [8] YANG L H, GUO H, CAI J, et al. Intervention effect of microbiological capsules containing *Bacillus subtilis* and *Enterococcus* on intestinal flora in patients with NASH[J]. *World Chin J Digestol*, 2012, 20(20):1873-1878.
- [9] YANG W, WANG Y Z, YU X H, et al. The influence of probiotics medications on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2014, 23(2):227-229.
- [10] 于文畅, 鲍晓蕾. 肠道益生菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗老年非酒精性脂肪性肝病疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 5(36):2195-2197.
- [11] 黄汝金. 枯草杆菌肠球菌三联活菌治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. *临床研究*, 2017, 25(1):84-85.
- [12] 郑贤干, 王教常, 王益训, 等. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对非酒精性脂肪肝患者肝功能及炎症因子的影响[J]. *中国药师*, 2015, 18(6):975-977.
- [13] WEN J F, YE G L, ZHANG H X, et al. Clinical efficacy of bifidobacterium triple active bacteria combined with polyene phosphatidyl choline on NASH[J]. *Chin Mod Doc*, 2014, 4(52):13-15.
- [14] 王秀英, 赵春风, 于萍, 等. 双歧杆菌四联活菌片对非酒精性脂肪肝的作用观察[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(9):170-171.
- [15] 卢丹, 龚大范, 廖惠充, 等. 双歧杆菌四联活菌治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. *广东医学*, 2016, 37(8):1221-1222.
- [16] 易艳容, 曾亚. 微生态制剂对非酒精性脂肪肝患者肝功能及 HOMA-IR 的影响[J]. *临床医学研究*, 2015, 32(6):1132-1134.
- [17] 赵庆卫, 吕道仙. 益生菌对非酒精性脂肪性肝病的干预作用[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(8):29-33.
- [18] 姚惠香, 陈维雄, 陈玮, 等. 益生菌治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2013, 22(3):221-223.

(收稿日期:2018-10-20 修回日期:2019-01-05)