

益生菌对轻微肝性脑病疗效的Meta分析

蒲新霖¹, 蒋昭友² (1.成都市第七人民医院 消化内科, 成都 610044; 2.成都市第七人民医院 肿瘤科, 成都 610044)

摘要: **目的** 系统评价益生菌治疗轻微肝性脑病 (minimal hepatic encephalopathy, MHE) 的有效性。**方法** 计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、中国知网、万方、中国生物医学文献数据库和维普数据库, 检索益生菌制剂治疗MHE的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 检索时限均为建库至2020年7月26日。检索美国临床试验注册平台 (ClinicalTrials.gov) 进行文献补充。由2名研究人员独立筛选文献、提取数据、评价纳入研究的偏倚风险, 采用RevMan 5.3进行Meta分析。**结果** 共纳入13篇RCT, Meta分析表明益生菌治疗组在降低血氨水平 ($SMD = -0.79$, $95\%CI: -1.20 \sim -0.37$, $P = 0.0002$)、缩短数字连接试验-A型 (number connection test-type A, NCT-A) 反应时间 ($MD = -16.31$, $95\%CI: -22.09 \sim -10.53$, $P < 0.001$)、降低显性肝性脑病发生率 ($RR = -0.26$, $95\%CI: 0.12 \sim 0.56$, $P = 0.0007$)、提高MHE逆转率 ($RR = 1.48$, $95\%CI: 1.11 \sim 1.97$, $P = 0.008$) 和提高数字符号试验 (digit symbol test, DST) 分数 ($SMD = 0.61$, $95\%CI: 0.35 \sim 0.86$, $P < 0.001$) 方面均显著优于对照组。益生菌治疗组与对照组的内毒素水平 ($SMD = -0.58$, $95\%CI: -2.29 \sim 1.13$, $P = 0.51$) 和丙氨酸氨基转移酶水平 ($MD = -36.18$, $95\%CI: -86.65 \sim 14.29$, $P = 0.16$) 差异均无统计学意义。**结论** 益生菌可改善MHE患者认知功能, 提高MHE逆转率, 降低显性肝性脑病发生率, 有望成为临床治疗MHE的新选择。**关键词:** 益生菌; 轻微肝性脑病; Meta分析; 随机对照试验

Efficacy of probiotics on minimal hepatic encephalopathy: a Meta-analysis

Pu Xinlin¹, Jiang Zhaoyou² (1.Department of Gastroenterology, Chengdu No.7 People's Hospital, Chengdu 610044, China; 2.Department of Oncology, Chengdu No.7 People's Hospital, Chengdu 610044, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the effects of probiotics in treatment of minimal hepatic encephalopathy (MHE). **Methods** PubMed, EMbase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CNKI, Wanfang, CBM and Viper databases were electronically searched to collect randomized controlled trial (RCT) of the treatment of MHE by probiotics from inception to July 26th, 2020. US clinical trial registration platform (ClinicalTrials.gov) was also searched for supplementary literature. Two reviewers screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies independently. Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 13 RCT were included. The results of Meta-analysis indicated that probiotics treatment group was superior to control group on blood ammonia level ($SMD = -0.79$, $95\%CI: -1.20 \sim -0.37$, $P = 0.0002$), time of number connection test-type A (NCT-A) ($MD = -16.31$, $95\%CI: -22.09 \sim -10.53$, $P < 0.001$), incidence of overt hepatic encephalopathy ($RR = -0.26$, $95\%CI: 0.12 \sim 0.56$, $P = 0.0007$), reversal rate of MHE ($RR = 1.48$, $95\%CI: 1.11 \sim 1.97$, $P = 0.008$) and score of digital symbol test (DST) ($SMD =$

0.61, 95%CI: 0.35~0.86, $P < 0.001$). There were no significant differences in endotoxin level ($SMD = -0.58$, 95%CI: -2.29~1.13, $P = 0.51$) and the alanine transaminase (ALT) level ($MD = -36.18$, 95%CI: -86.65~14.29, $P = 0.16$) of patients between two groups. **Conclusions** Probiotics can improve cognitive function of patients with MHE, increase the reversal rate of MHE and reduce the incidence of overt hepatic encephalopathy, which may become a new measure of clinical treatment in future.

Key words: Probiotics; Minimal hepatic encephalopathy; Meta-analysis; Randomized controlled trials

肝性脑病是失代偿性肝病的并发症之一, 包括一系列神经和精神症状, 可从精神状态的亚临床变化到昏迷。轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)以前也被称为亚临床型肝性脑病, 是肝性脑病最早和最温和的形式, 也是最未被人们认识和诊断的HE形式^[1]。无任何临床证据显示MHE患者认知改变, 也无诊断金标准, 但患者精神运动或神经精神功能有缓慢改变, 增加了发生意外的隐患^[2]。据统计, 高达80%的慢性肝病患者患有MHE^[3], 因此, 早诊断、早治疗MHE意义重大。目前, MHE的病因和发病机制尚不明确, 且尚无任何一种药物对所有患者均有效, 为寻找更多治疗方案, 部分学者进行了益生菌制剂治疗MHE的随机对照研究, 但疗效不尽相同, 因此, 本文对益生菌制剂对MHE的治疗作用进行Meta分析, 以便为临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 采用计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、中国知网、万方、中国生物医学文献数据库和维普数据库, 检索益生菌制剂治疗肝性脑病的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 并检索美国临床试验注册平台(ClinicalTrials.gov)进行文献补充。检索时间均为建库至2020年7月26日。检索采取主题词和自由词相结合的方式。以PubMed为例, 具体检索策略如图1。

1.2 纳入排除标准 纳入标准: ①研究类型为RCT, 无论是否采用盲法或分配隐藏; ②研究对象为“轻微肝性脑病”或“亚临床肝性脑病”, 年龄、性别不限; ③干预措施方面, 试验组采用益生菌制剂治疗, 对照组为空白对照或安慰剂对照; ④结局指标应包括血氨水平、数字连接试验-A型(number connection test-type A, NCT-A)反应时间、MHE逆转率、显性肝性脑病发生率、内毒素水平、数字符号试验(digital symbol test, DST)分数、丙氨酸氨

基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平。排除标准: ①重复发表的文献; ②文献综述; ③非RCT; ④摘要等非全文文献; ⑤无法获取完整结局数据的文献; ⑥动物实验。

1.3 文献筛选与资料提取 由2名研究人员独立筛选文献、提取数据并交叉核对。文献筛选时先阅读文章文题, 在排除明显不相关文献后, 再阅读摘要和全文确定是否符合纳入标准。如遇分歧, 则通过讨论解决。数据提取内容包括: ①纳入研究的基本信息: 题目、第一作者姓名和发表时间; ②研究对象的基线特征和干预手段; ③评价偏倚风险的关键因素; ④结局指标资料。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价 采用Cochrane手册5.1.0推荐的针对RCT的偏倚风险评价工具进行纳入研究的偏倚风险评价。评价偏倚风险的要素包括随机分配、分配隐藏、对干预对象和干预者施行盲法、对结局评价者施行盲法、结果数据完整性、选择性报告结果、临床试验资助或药品提供7个条目, 各条目评价结果分低风险、不清楚和高风险

```
#1 probiotics [Mesh]
#2 lactobacillus [Mesh]
#3 bifidobacterium [Mesh]
#4 probiot*
#5 lactobacil*
#6 lactococc*
#7 bifidobacter*
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9 (liver cirrhosis) [Mesh]
#10 (hepatic encephalopathy) [Mesh]
#11 (liver diseases) [Mesh]
#12 (hepatic encephalopath*)
#13 (liver diseas* )
#14 (liver cirrhosis*)
#15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16 #8 AND #15
#17 randomized controlled trial
#18 #16 AND #17
```

图1 PubMed 检索策略

3个等级，最后以偏倚风险图表示。2位研究人员使用标准化数据提取表独立对纳入研究评价其偏倚风险，对不一致的结果通过讨论解决。

1.5 统计学处理 采用RevMan 5.3软件进行统计分析。对连续性变量中采用相同标准计算的结局变量（NCT-A反应时间、ALT水平）以均数差（mean difference, *MD*）为统计量，对连续性变量中采用不同标准进行计算的结局变量（血氨水平、内毒素水平、DST分数）以标准均数差（standard mean difference, *SMD*）为统计量。二分类变量（显性肝性脑病发生率、MHE逆转率）以风险比（risk ratio, *RR*）为统计量，各统计量均提供95%*CI*。纳入研究结果间异质性采用 χ^2 检验进行分析（检验水准为 $\alpha = 0.1$ ），同时结合 I^2 判断异质性大小， $I^2 <$

50%提示研究无异质性，采用固定效应模型分析，反之则采用随机效应模型分析。Meta分析的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。对纳入研究最多的结局指标评价其发表偏倚并绘制漏斗图。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 初筛共获得文献713篇，经逐层筛选后，最终将13篇RCT纳入Meta分析。文献筛选流程及结果见图2。

2.2 纳入研究的基本特征及偏倚风险评价 纳入研究的基本特征见表1，偏倚风险评价见图3。

2.3 Meta分析

2.3.1 益生菌组对血氨水平的影响 共纳入10篇RCT， $I^2 = 85\%$ ，采用随机效应模型分析，结果表明益生菌治疗组血氨水平显著低于对照组（*SMD* =

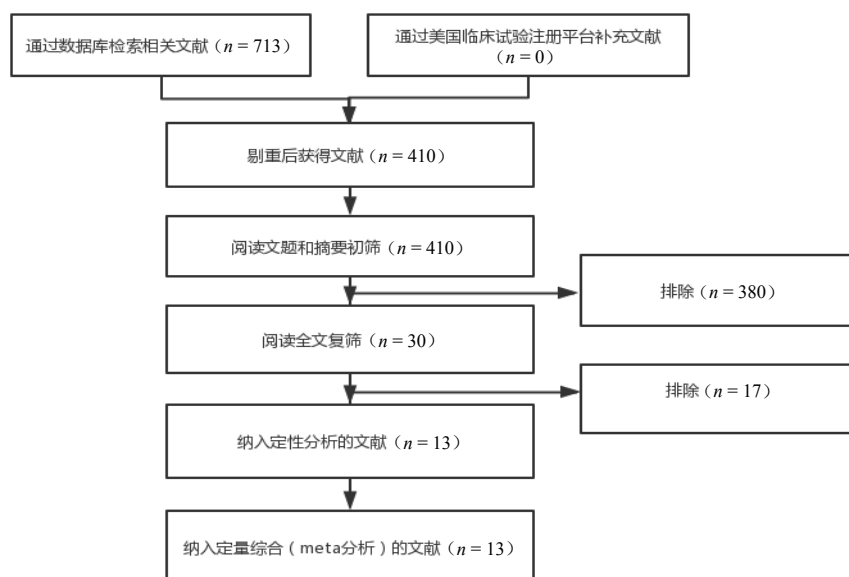


图2 文献筛选流程及结果

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男 / 女 (例)	干预 时长	随访 时长	干预措施
Bajaj JS 2008 ^[4]	美国	T: 52 ± 8 C: 54 ± 4	未报告	60 d	30 d, 60 d	T: 12盎司益生菌酸奶/d C: 不治疗
Liu Q 2004 ^[5]	中国	T: 55 ± 12 C: 57 ± 12	T: 20/0 C: 14/1	30 d	30 d	T: 益生菌150~200 ml C: 安慰剂150~200 ml
Mittal VV 2011 ^[6]	印度	T: 44.25 ± 11.8 C: 41.20 ± 11.9	T: 30/10 C: 32/8	3个月	3个月	T: 对照组基础上加用益生菌制剂, 2次/d C: 标准治疗, 包括利尿剂、 β 受体阻滞剂和内镜治疗; 腹水患者联合使用速尿和螺内酯; 限制盐的饮食 (钠摄入量 < 2 g/d); 蛋白质摄入量不受限制, 鼓励患者补充以酪蛋白为基础的蛋白质
Ziada DH 2013 ^[7]	埃及	T: 50.3 ± 7.8 C: 51.2 ± 7.5	T: 19/7 C: 18/7	4周	4周	T: 益生菌制剂, 3次/d C: 不治疗
刘刚 2018 ^[8]	中国	54.2 ± 4.5	53/7	2周	1周、 2周	T: 对照组基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊4粒/次, 2次/d C: 多烯磷脂酰胆碱注射液15 ml/d, 每日1次, 静脉滴注; 注射用还原性谷胱甘肽1.8 g/d, 每日1次, 静脉滴注
刘晚珍 2009 ^[9]	中国	男: 42 ± 6 女: 48 ± 5	35/5	4周	4周	T: 对照组基础上加用美常安2粒/次, 3次/d C: 硫普罗宁2粒/次, 3次/d; 复合维生素B片2片/次, 3次/d

续表 1

纳入研究	国家	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男 / 女 (例)	干预 时长	随访 时长	干预措施
罗兰 2019 ^[10]	中国	T: 52.78 ± 10.30 C: 51.40 ± 10.00	T: 37/19 C: 30/23	1个月	1个月	T: 对照组基础上加用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊500 mg/次, 3次/d C: 低蛋白饮食、保肝等基本治疗
滕采万 2019 ^[11]	中国	T: 58.01 ± 11.09 C: 58.31 ± 11.29	T: 46/29 C: 48/27	2周	2周	T: 对照组基础上加用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊2粒/次, 3次/d C: 调节肝功能、维持水电解质平衡、抑制胃酸、抗感染、止血、护肝降酶、限制蛋白摄入及补充支链氨基酸等治疗
王磊 2019 ^[12]	中国	T: 45.5 ± 4.5 C: 45.1 ± 4.7	T: 31/13 C: 27/17	1个月	1个月、 2个月、 3个月	T: 对照组基础上加用益生菌制剂3粒/次, 2次/d C: 抗感染、调节肝功能、抑制胃酸、维持水电解质平衡、止血、补充支链氨基酸、限制蛋白摄入及护肝降酶等治疗
王伟芳 2015 ^[13]	中国	T: 55.5 ± 9.8 C: 54.6 ± 10.5	T: 22/8 C: 20/10	30 d	30 d	T: 对照组基础上加用地衣芽孢杆菌0.5 g/次, 3次/d C: 肝硬化常规治疗
赵新华 2013 ^[14]	中国	T: 44.25 ± 11.85 C: 41.15 ± 11.85	T: 30/10 C: 30/10	1个月	1个月	T: 对照组基础上加用益生菌 (110亿菌落单位), 2次/d C: 肝硬化标准治疗
刘建生 2006 ^[15]	中国	42.81 ± 14.16	52/8	8周	4周、 8周	T: 对照组基础上加用复合乳酸菌胶囊2粒/次, 3次/d C: 复合维生素B片2片/次, 3次/d
舒敏 2008 ^[16]	中国	51 ± 8	38/24	4周	4周	T: 对照组基础上加用地衣芽孢杆菌0.5 g/次, 3次/d C: 复合维生素B片2片/次, 3次/d

注: T 为试验组; C 为对照组。

	随机序列产生 (选择偏倚)	分配隐藏 (选择偏倚)	对研究者和受试者施盲 (实施偏倚)	对结果评估者施盲 (测量偏倚)	不完整的结果数据 (失访偏倚)	选择性报告 (报告偏倚)	其他偏倚
Bajaj JS 2008	+	+	+	?	+	+	+
Liu Q 2004	+	+	+	?	+	+	?
Mittal VV 2011	+	+	+	?	+	+	?
Ziada DH 2013	+	-	-	?	+	+	?
刘刚 2018	-	-	-	?	+	+	?
刘建生 2006	+	?	?	?	+	+	?
刘晚珍 2009	+	?	?	?	+	?	?
滕采万 2019	?	?	?	?	+	+	-
王伟芳 2015	?	?	?	?	+	+	-
王磊 2019	+	?	?	?	+	+	?
罗兰 2019	+	?	?	?	+	+	-
舒敏 2008	-	?	?	?	+	?	?
赵新华 2013	+	?	?	?	+	+	-

图 3 纳入研究的偏倚风险评价

-0.79, 95%CI: -1.20~-0.37, $P = 0.0002$), 见图4。

2.3.2 益生菌对NCT-A反应时间的影响 共纳入6个RCT, $I^2 = 22\%$, 采用固定效应模型分析, 结果表明益生菌治疗组NCT-A反应时间显著低于对照组 ($MD = -16.31$, 95%CI: -22.09~-10.53, $P < 0.001$), 见图5。

2.3.3 益生菌对内毒素水平的影响 共纳入3个RCT, $I^2 = 96\%$, 采用随机效应模型分析, 结果表明益生菌治疗组内毒素水平与对照组相比差异无统计学意义 ($SMD = -0.58$, 95%CI: -2.29~1.13, $P = 0.51$), 见图6。

2.3.4 益生菌对显性肝性脑病发生率的影响 共纳入4个RCT, $I^2 = 0\%$, 采用固定效应模型分析, 结果表明益生菌治疗组显性肝性脑病发生率显著低于对照组 ($RR = -0.26$, 95%CI: 0.12~0.56, $P = 0.0007$), 见图7。

2.3.5 益生菌对MHE逆转率的影响 共纳入7个RCT, $I^2 = 62\%$, 采用随机效应模型分析, 结果表明益生菌治疗组MHE逆转率显著高于对照组 ($RR = 1.48$, 95%CI: 1.11~1.97, $P = 0.008$), 见图8。

2.3.6 益生菌DST分数的影响 共纳入4个RCT, $I^2 = 0\%$, 采用固定效应模型分析, 结果表明益生菌治疗组DST分数显著高于对照组 ($SMD = 0.61$, 95%CI: 0.35~0.86, $P < 0.001$), 见图9。

2.3.7 益生菌组与ALT水平的影响 共纳入6个RCT, $I^2 = 98\%$, 采用随机效应模型分析, 结果表明益

生菌治疗组与对照组ALT水平差异无统计学意义($MD = -36.18$, $95\%CI: -86.65 \sim 14.29$, $P = 0.16$), 见图10。

2.4 发表偏倚 针对益生菌治疗对MHE血氨水平这一结局指标进行发表偏倚检验, 并绘制漏斗图, 研究结果提示可能存在发表偏倚, 见图11。

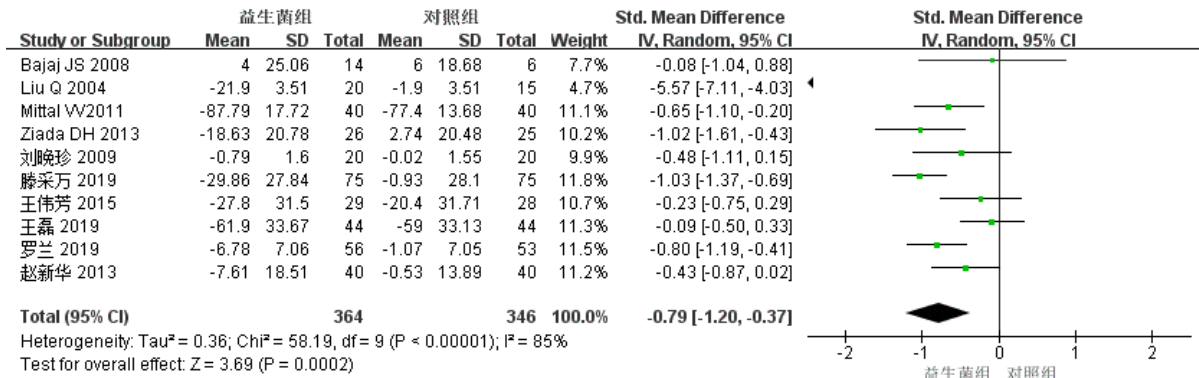


图4 益生菌对MHE患者血氨水平影响的Meta分析

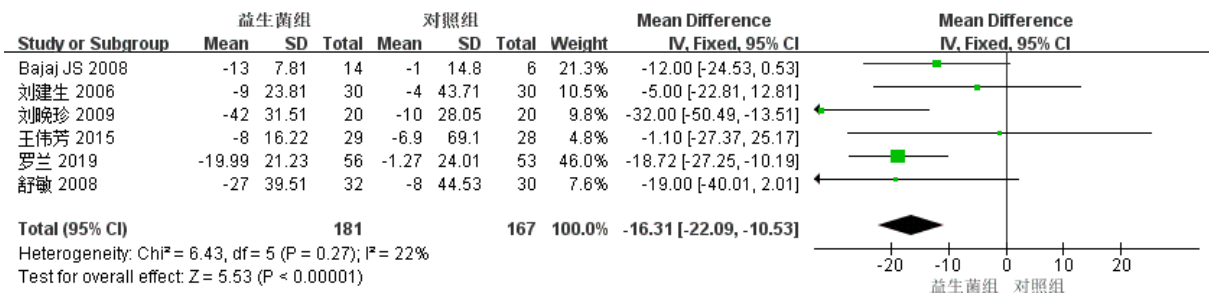


图5 益生菌对MHE患者NCT-A反应时间影响的Meta分析

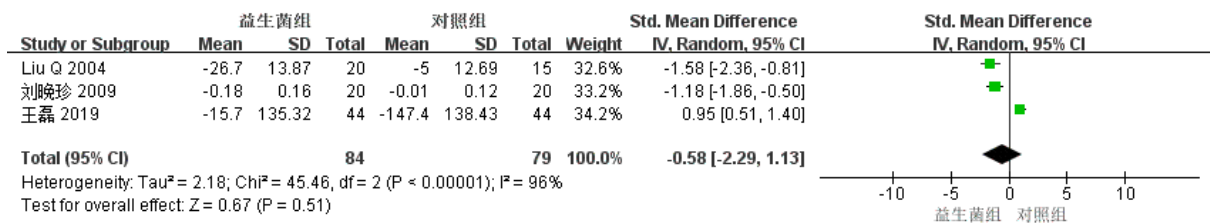


图6 益生菌对MHE患者内毒素水平影响的Meta分析

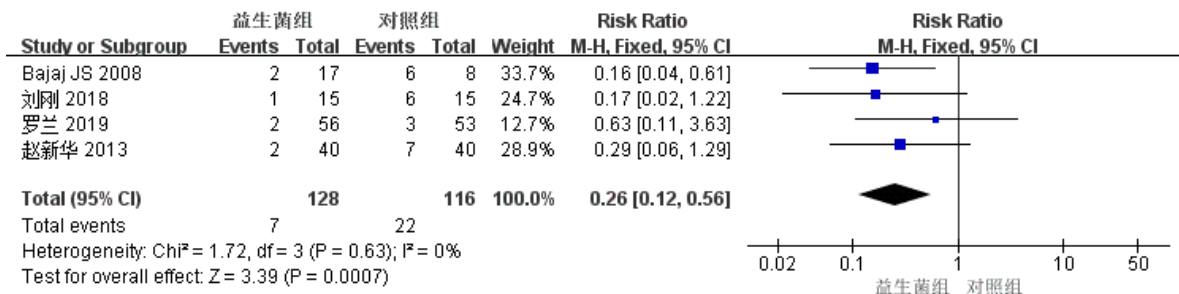


图7 益生菌对MHE患者显性肝性脑病发生率影响的Meta分析

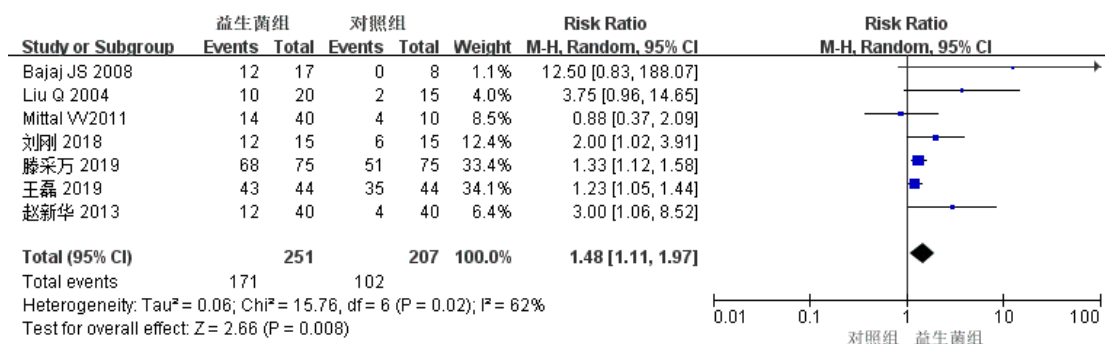


图8 益生菌对MHE患者MHE逆转率影响的Meta分析

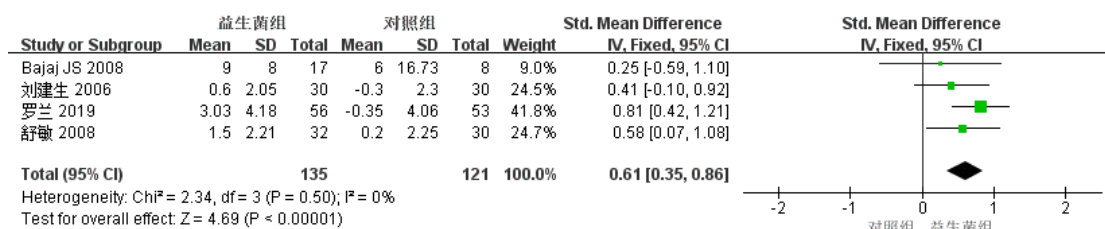


图9 益生菌对MHE患者DST分数影响的Meta分析

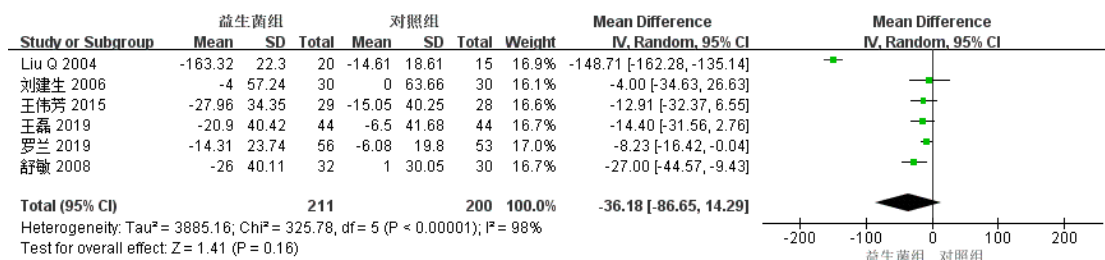


图10 益生菌对MHE患者AST水平影响的Meta分析

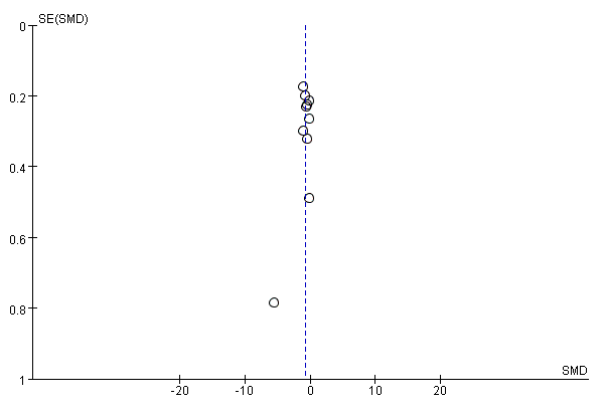


图11 针对血氨水平结局指标的漏斗图

3 讨论

肝性脑病的发病机制复杂,目前尚未完全明确,主要包括氨中毒学说、炎症反应损伤学说、假性神经递质学说、 γ -氨基丁酸/苯二氮草复合体学说、氨基酸失衡学说和神经毒性物质学说等,但目

前仍以氨中毒学说为主流方向^[17,18]。饮食中的蛋白质在肠道中通过细菌分解产生氨,而肝功能不全的患者因血氨不能经过鸟氨酸循环进行有效解毒^[19],同时门-体分流导致含有血氨的门静脉血流直接进入体循环,从而导致体循环的血氨增加。血氨进入脑组织促使星状胶质细胞合成谷氨酰胺增加,导致细胞变性、肿胀、退行性变,从而导致神经认知功能障碍。氨还可直接导致兴奋性和抑制性神经递质比例失调,从而产生临床症状,降低颅内血流的自动调节功能。

临床试验和循证医学证据均表明益生菌有益健康。其主要功能是改善人体胃肠道功能,益生菌制剂防治消化道疾病功能显著^[20]。尤其对根除幽门螺杆菌、炎性肠病及肝病治疗效果明显^[21-25]。另外大量体外实验均提示益生菌制剂可改善代谢和神经系统功能^[26,27]。目前治疗肝性脑病的主要原则是及时清除诱因、尽早将精神神经异常恢复到相对稳定状

态^[28]。临床常用药物有乳果糖、利福昔明等,乳果糖是目前指南中推荐治疗肝性脑病的一线药物,不仅可减少肠道内细菌及其代谢物,还可通过改变肠道内环境减少氨的产生、促进氨的排出。目前肝性脑病尚无特效治疗药物,需更多研究寻找针对肝性脑病的治疗方案,而益生菌可调节肠道菌群平衡,有效维持肠道黏膜屏障,减少细菌移位和内毒素产生,从而保护肝脏及神经系统,减少肝性脑病的发生。

Saab等^[29,30]对益生菌与目前治疗肝性脑病的指南推荐用药(如乳果糖、利福昔明)进行了比较,结果表明二者在降低血氨水平、改善认知功能上效果相当,但益生菌不良反应少,患者耐受性好,可长期用于肝性脑病的治疗。本研究表明,与对照组相比,益生菌治疗可显著降低MHE患者血氨水平,减少NCT-A反应时间,降低显性肝性脑病发生率,提高MHE逆转率,提高DST分数;但对内毒素和ALT水平无显著改善,提示益生菌在改善患者认知功能,促使MHE逆转和防止发展为显性肝性脑病方面比不治疗或安慰剂对照疗效更佳,可能成为MHE患者治疗的新选择。

本研究的局限性:①研究中关于血氨水平、内毒素水平、MHE逆转率、ALT水平的随机对照试验间存在较大异质性,可能与患者基础疾病、用药剂量和疗程等不一致有关。②纳入研究数量有限,可能影响研究结果的稳定性。③纳入研究虽大部分提及随机分配,但部分未报道具体随机方法、是否分配隐藏、是否盲法等,可能影响研究结果的可靠性。本研究结论尚需进一步开展更多高质量、大样本的RCT进行补充验证。

参考文献

- [1] DAMULIN I V. Minimal hepatic encephalopathy: current clinical and pathogenetic aspects[J]. *Ter Arkh*,2018,90(2):89-93.
- [2] RIDOLA L, NARDELLI S, GIOIA S, et al. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. *World J Gastroenterol*,2018,24(48):5446-5453.
- [3] RIDOLA L, CARDINALE V, RIGGIO O. The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies[J]. *Ann Gastroenterol*,2018,31(2):151-164.
- [4] BAJAJ J S, SAEIAN K, CHRISTENSEN K M, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*,2008,103(7):1707-1715.
- [5] LIU Q, DUAN Z P, HA D K, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy inpatients with cirrhosis[J]. *Hepatology*,2004,39(5):1441-1449.
- [6] MITTAL V V, SHARMA B C, SHARMA P, et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2011,23(8):725-732.
- [7] ZIADA D H, SOLIMAN H H, EL YAMANY S A, et al. Can lactobacillus acidophilus improve minimal hepatic encephalopathy? Aneurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy[J]. *Arab J Gastroenterol*,2013,14(3):116-122.
- [8] 刘刚, 靳伟杰, 杨品娜, 等. 有益菌、乳果糖治疗轻微型肝性脑病疗效分析[J]. *当代医学*,2018,24(9):25-27.
- [9] 刘晚珍. 美常安对肝硬化内毒素血症及肝性脑病的作用[J]. *中国厂矿*,2009,22(3):296-297.
- [10] 罗兰, 雷霜, 胡庆, 等. 益生菌在肝硬化轻微肝性脑病患者中的作用[J]. *四川医学*,2019,40(3):223-226.
- [11] 滕采万, 赵渝琼, 谢雪梅. 益生菌治疗对慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病患者临床疗效及对血氨和肠道菌群的影响[J]. *实用医院临床杂志*,2019,16(2):92-94.
- [12] 王磊. 益生菌治疗慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病患者的临床疗效及对血氨和肠道菌群的影响[J]. *检验医学与临床*,2019,16(9):1211-1214.
- [13] 王伟芳, 曹建彪, 熊锦华, 等. 益生菌在乙型肝炎肝硬化患者轻微肝性脑病中的应用效果[J]. *解放军医药杂志*,2015,27(2):17-20.
- [14] 赵新华, 冯琦, 章静, 等. 乳果糖和益生菌治疗轻微型肝性脑病的对照研究[J]. *实用医院临床杂志*,2013,10(4):61-63.
- [15] 刘建生, 田怡, 付极, 等. 益生菌治疗亚临床肝性脑病对其转归的影响及机制[J]. *中国医师进修杂志*,2006,29(3):12-14.
- [16] 舒敏, 车宇光. 地衣芽孢杆菌对肝硬化亚临床肝性脑病患者的影响[J]. *中华全科医学*,2008,6(11):1119-1120.
- [17] SHALIMAR, SHEIKH M F, MOOKERJEE R P, et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*,2019,70(3):982-994.
- [18] 张军昌, 王永刚, 林芳, 等. 肝性脑病发病机制新进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2019,11(1):6-11.
- [19] 陆伦根. 肝性脑病: 离我们并不遥远[J]. *中华消化杂志*,2017,37(8):508-512.
- [20] 何小平, 张孟, 戴承恩, 等. 益生菌临床应用的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*,2018,37(3):130-135.
- [21] 宣蓓, 李兴华, 方德宁, 等. 益生菌在根除幽门螺杆菌二线治疗中的疗效[J]. *上海医学*,2017,40(3):139-143.
- [22] HUNGIN A P S, MITCHELL C R, WHORWELL P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms-an updated evidence-based international consensus[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2018,47(8):1054-1070.
- [23] 全敏, 邢卉春. 肠道菌群与慢性肝病相关研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2019,11(3):26-30.
- [24] LIU Y, TRAN D Q, RHOADS J M. Probiotics in disease prevention and treatment[J]. *J Clin Pharmacol*,2018,58(Suppl 10):S164-S179.
- [25] 谢小月, 申建刚, 邱嘉华, 等. 谷氨酰胺结合双歧杆菌三联活菌片对酒精性肝硬化患者肠黏膜屏障功能的影响[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2018,10(2):78-81.
- [26] BAGHERI S, HEYDARI A, ALINAGHIPOUR A, et al. Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling[J]. *Epilepsy Behav*,2019,95:43-50.
- [27] GOMEZ-EGUILAZ M, RAMON-TRAPERO JL, PEREZ-MARTINEZ L, et al. The microbiota-gut-brain axis and its great projections[J]. *Rev Neurol*,2019,68(3):111-117.
- [28] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(10):2076-2089.
- [29] SAAB S, SURAWEERA D, AU J, et al. Probiotics are helpful in

hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials[J]. Liver Int,2016,36(7):986-993.

and symbiotics on risk factors for hepatic encephalopathy: a systematic review[J]. J Clin Gastroenterol,2017,51(4):312-323.

[30] VIRAMONTES H D, AVERY A, STOW R. The effects of probiotics

收稿日期: 2020-11-07

蒲新霖, 蒋昭友. 益生菌对轻微肝性脑病疗效的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022,14(1):19-26.

· 消息 ·

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录,且拥有国家新闻出版署等多种网上查询路径。

本刊特色栏目:

(1) 继续教育园地(视频);

(2) 临床病例荟萃(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,反映我国感染病临床和科研工作的重大进展,促进国内外感染病学学术交流。

欢迎登陆本刊采编系统,网址为: <http://zhshylcgr.j-ditan.com/>,欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆,即可免费下载期刊的PDF版文章。

本刊为双月刊,每期定价28元,全年定价168元。编辑部常年办理邮购,邮发代号: 80-729,欢迎订阅。

通讯地址: 北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059