

双歧杆菌治疗质子泵抑制剂致老年胃食管反流病患者肠道菌群紊乱的效果及对胃肠激素的影响

郭凡菱^{1a}, 黄红英^{1b}, 陈晋超^{1c}, 贺明元^{1d}, 宗玮^{1e}, 德吉措姆^{1f}, 马万援^{1g}, 刘安平²

(1. 青海省中医院, a 制剂中心, b 药剂科, c 外一科, d 风湿科, e 心肾科, f 肛肠科, g 脾胃科, 西宁 810000; 2. 青海西宁市食品药品检验检测中心)

[摘要] **目的** 探究双歧杆菌对质子泵抑制剂(PPIs)药物致老年胃食管反流病(GERD)患者肠道菌群紊乱和胃肠激素水平的影响。**方法** 选择2017年2月至2019年3月青海省中医院消化内科收治的78例长期服用PPIs的老年GERD患者纳入GERD组,30例同期查体的健康老年人作为研究对象(非GERD组),采用随机数字表法将GERD组患者分为观察组及对照组,观察组患者在常规使用PPIs基础上联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗,对照组维持PPIs药物治疗。比较GERD患者及非GERD组受试者肠道菌群数量差异及胃泌素(GAS)、胃动素(MOT)、5-羟色胺(5-HT)、血管活性肠肽(VIP)胃肠激素水平差异,分析观察组及对照组干预前后肠道菌群数量、胃肠激素水平及营养指标变化及差异。**结果** ①GERD组患者双歧杆菌、乳酸杆菌数量显著低于非GERD组,肠球菌、葡萄球菌数量显著高于非GERD组($P < 0.05$);GERD患者血清GAS、5-HT、VIP等胃肠激素水平显著高于非GERD组,MOT水平显著低于非GERD组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。②与基线时间点比较,观察组双歧杆菌、乳酸杆菌数量明显增加($P < 0.05$),大肠埃希菌、葡萄球菌数量明显降低($P < 0.05$),两组治疗后双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌、葡萄球菌数量比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。③治疗后观察组MOT水平均显著高于对照组($P < 0.05$);GAS、5-HT、VIP等激素水平显著低于对照组($P < 0.05$)。④治疗后观察组血红蛋白、白蛋白等营养功能指标显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 长期使用PPIs老年GERD患者存在肠道菌群失调现象,口服双歧杆菌三联活菌胶囊可纠正肠道菌群失调,改善胃肠道功能及机体营养水平。

[关键词] 胃食管反流;胃肠道微生物组;质子泵抑制剂;双歧杆菌;胃肠激素类

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.06.023

Effect of Bifidobacterium on intestinal flora disorder induced by proton pump inhibitor in elderly patients with gastroesophageal reflux disease and its effect on gastrointestinal hormones Guo Fanling*, Huang Hongying, Chen Jinchao, He Mingyuan, Zong Wei, Dejuomu, Ma Wanyuan, Liu Anping (*Preparation Center, Qinghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Xining 810000, China)

Corresponding author: Huang Hongying, Email: Hongying88661@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the effects of bifidobacterium on intestinal flora disorders induced by proton pump inhibitors (PPIs) and gastrointestinal hormones levels in elderly patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). **Methods** During the period from February 2017 to March 2019, 78 elderly GERD patients who took PPIs for a long time were admitted to gastroenterology department of the hospital and 30 healthy elderly people who underwent physical examination during the same period were enrolled as study objects. They were included in GERD group and non-GERD group, respectively. The patients in GERD group were divided into observation group and control group by random number table method. On basis of PPIs treatment, observation group was treated with bifidobacterium triple viable capsules, while control group was treated with PPIs only. The differences in number of intestinal flora and levels of gastrointestinal hormones such as gasin (GAS), motilin (MOT), serotonin (5-HT), vasoactive intestinal peptide (VIP) were compared between GERD group and non-GERD group. The changes and differences in number of intestinal flora, levels of gastrointestinal hormones and nutritional indexes before and after intervention between observation and group con-

基金项目:青海省卫生计划委员会科研项目(2017-wjzdx-43)

作者简介:郭凡菱,主管药师,Email:123872794@qq.com

通信作者:黄红英,主任医师,Email:Hongying88661@163.com

control group were analyzed. **Results** ①The number of bifidobacterium and lactobacillus in GERD group was significantly less than that in non-GERD group, while the numbers of enterococcus and staphylococcus were significantly more than those in non-GERD group ($P < 0.05$). The levels of serum GAS, 5-HT, VIP in GERD patients were significantly higher than those in non-GERD groups, while the MOT level was significantly lower than that in non-GERD groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ②Compared with those at baseline time point, the numbers of bifidobacterium and lactobacillus in observation group were significantly increased ($P < 0.05$), while numbers of escherichia coli and staphylococcus were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, there were significant differences in number of bifidobacterium, lactobacillus, escherichia coli and staphylococcus between the two groups ($P < 0.05$). ③After treatment, level of MOT in observation group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$), while levels of GAS, 5-HT, VIP were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). ④After treatment, nutritional function indexes such as hemoglobin and albumin in observation group were significantly better than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** There is intestinal flora imbalance in elderly GERD patients who have taken PPIs for a long time. Oral bifidobacterium triple viable capsules can correct intestinal flora imbalance, improve gastrointestinal function and body nutrition level.

[**Keywords**] Gastroesophageal reflux; Gastrointestinal microbiome; Proton pump inhibitors; Bifidobacteriales; Gastrointestinal hormones

胃食管反流病(GERD)是临床常见消化系统疾病,随年龄增长患病率也逐渐升高。GERD 在欧美国家患病率为 10% ~ 20%,在我国约为 12.5%^[1]。质子泵抑制剂(PPIs)是治疗 GERD 的首选药物,治疗疗程应至少维持 8 周及以上^[2]。长期使用 PPIs 可抑制胃酸分泌,导致胃肠道屏障功能障碍及菌群紊乱,双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌群数量减少,而葡萄球菌等菌群数量增加^[3]。老年肠道菌群紊乱是导致肠道炎性疾病、腹部炎性疾病的重要影响因素,因此纠正长期服用 PPIs 老年患者肠道菌群紊乱对于老年 GERD 患者预后及生活质量非常重要^[4]。肠道益生菌对肠道黏膜免疫反应、屏障功能均有一定调节能力,但在 PPIs 药物致肠道菌群紊乱中的应用效果尚较少报道^[5]。本研究分析了双歧杆菌对肠道菌群数量、胃肠激素水平、营养状态及生活质量的影响,旨在为老年 GERD 肠道菌群紊乱患者的临床保健提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2017 年 2 月至 2019 年 3 月青海省中医院脾胃科收治的 78 例长期服用 PPIs 的老年 GERD 患者作为研究对象,其中男性 39 例,女性 39 例;年龄(74.0 ± 7.0)岁;合并高血压者 12 例,冠心病 8 例。另择同期体检的 30 例无 GERD 的老年体检者纳入非 GERD 组,非 GERD 组患者中男性 18 例,女性 12 例;年龄(73.9 ± 7.6)岁;合并高血压者 8 例,合并冠心病者 5 例,GERD 组及非 GERD 组患者性别组成、年龄、合并症差异无统计学意义。采

用随机数字表法将 GERD 组患者分为观察组及对照组,经比较,两组患者性别组成、年龄、BMI、PPIs 使用时间等资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合 GERD 诊断标准^[2];年龄 ≥ 65 岁;体质指数(BMI) $< 24 \text{ kg/m}^2$;使用 PPIs 超过 6 个月;自愿加入本研究并签署知情同意书。排除标准:合并 GERD 以外的其他急慢性胃肠道疾病者;合并糖尿病等内分泌疾病者;合并全身感染性疾病及器质性疾病者;入组前 3 个月使用过抗生素、益生菌及益生元等药物治疗者。

1.3 治疗方法 两组患者均维持原有剂量口服 PPIs 药物,观察组在此基础上联合双歧杆菌三联活菌胶囊(上号信谊药厂有限公司产),2 粒/次,2 次/d,用药时间为 1 个月。

1.4 观察指标 (1)肠道菌群测定:①标本收集:非 GERD 组受试者于入院后采集标本,GERD 组患者于干预前后采集,留取中段大便,半小时内放入 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱冻存。②DNA 提取:取 0.3 g 标本,采用细菌基因组 DNA 提取试剂盒(北京 TIANGEN 生化科技有限公司)提取细菌 DNA,采用微量分光光度计(NanoDrop 2000C, Thermo Scientific)测定浓度,电泳检测 DNA 质量。③引物合成:参考既往文献^[6]及 GenBank 数据库,筛选目标菌群特异性引物(表 1),引物由上海生工生物科技有限公司合成。④定量分析:分别进行 7 种细菌 16S rDNA 荧光定量 PCR,每个样品设置 2 个重复,由系统自动分析循环

阈值 Ct, 根据标准曲线计算各细菌量。(2) 胃肠道激素水平测定: 干预前后取静脉血离心分离血浆, 采用放射免疫法测定血浆胃动素 (MOT)、胃泌素 (GAS), 试剂盒由原子能研究所提供; 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 5-羟色胺 (5-HT)、血管活性肠肽 (VIP) 水平, 实验操作均严格按照试剂盒说明书进行。(3) 营养指标测定: 干预前后采集空腹静脉血, 采用全自动生化分析仪测定血红蛋白 (Hb)、白蛋白 (ALB)、前白蛋白 (PA) 水平等营养指标水平。

表 1 肠内主要目的菌群特异性引物序列及扩增长度

菌种	序列	长度 (bp)
双歧杆菌	F:5'-TCGCCTCCGCTGTGAAAG-3'	243
	R:5'-CCACATCCAGCATCCAC-3'	
乳酸杆菌	F:5'-AGCAGTAGGGAATCTTCCA-3'	341
	R:5'-CACCGCTACACATGGAG-3'	
肠杆菌	F:5'-GTAAATACCTTTGCTCATTGA-3'	340
	R:5'-ACCAGGCTATCTTAATCCTGTT-3'	
肠球菌	F:5'-CCCTTATTGTTAGTTGCCATCATT-3'	144
	R:5'-ACTCGTTGTACTIONCCATTGT-3'	
大肠埃希菌	F:5'-CATTGACGTTACCCGAGAAGAAGC-3'	195
	R:5'-CTCTACGAGACTCAAGCTTGC-3'	
葡萄球菌	F:5'-TCG GACGACTTGCCTCC CG-3'	186
	R:5'-TCGCACCGCTCAATCCGC-3'	

1.5 统计学处理 使用 SPSS22.0 进行研究资料分析。观测资料中的计量资料, 均通过正态性检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述。两组间的比较为成组 t 检验或校正 t 检

验 (统计量为 t), 同组内前后比较为配对 t 检验 (统计量为 t)。计数资料以例数及率描述。两组间比较为 χ^2 检验或校正 χ^2 检验 (统计量为 χ^2)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GERD 组及非 GERD 组受试者肠道菌群情况分析 GERD 组患者双歧杆菌、乳酸杆菌数量显著低于非 GERD 组, 肠球菌、葡萄球菌数量显著高于非 GERD 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 GERD 组及非 GERD 组受试者胃肠激素水平比较 GERD 患者血清 GAS、5-HT、VIP 等胃肠激素水平显著高于非 GERD 组, MOT 水平显著低于非 GERD 组, 差异有统计学意义。见表 3。

2.3 观察组及对照组患者干预前后肠道菌群情况分析 与基线时间点比较, 对照组患者治疗后各肠道菌群数量无明显变化 ($P > 0.05$), 观察组双歧杆菌、乳酸杆菌数量明显增加 ($P < 0.05$), 大肠埃希菌、葡萄球菌数量明显降低 ($P < 0.05$), 两组治疗后双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌、葡萄球菌数量比较差异具统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 观察组及对照组患者干预前后胃肠激素水平分析 治疗 1 个月时观察组 MOT 水平均显著高于对照组, GAS、5-HT、VIP 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 观察组及对照组患者干预前后营养指标比较 两组患者基线时间点 Hb、ALB、PA 等营养相关指标比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 1 个月后观察组 Hb、ALB 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 2 GERD 组及非 GERD 组受试者肠道菌群情况分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	肠球菌	大肠埃希菌	葡萄球菌
非 GERD 组	30	5.51 ± 0.89	5.00 ± 1.01	8.71 ± 1.16	7.80 ± 0.96	7.85 ± 1.07	8.06 ± 1.12
GERD 组	78	4.90 ± 0.92	4.26 ± 0.85	8.76 ± 1.12	8.55 ± 1.41	8.17 ± 1.26	8.84 ± 1.23
t 值		3.114	3.842	0.206	3.163	1.230	3.023
P 值		0.002	<0.001	0.837	0.002	0.221	0.003

表 3 GERD 组及非 GERD 组受试者胃肠激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GAS (ng/L)	MOT (ng/L)	5-HT (μmol/L)	VIP (ng/L)
非 GERD 组	30	50.41 ± 8.17	401.14 ± 55.89	1.22 ± 0.25	101.14 ± 20.71
GERD 组	78	68.22 ± 10.30	345.26 ± 47.78	1.59 ± 0.37	126.63 ± 22.00
t 值		8.491	5.189	5.045	5.479
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: GAS 为胃泌素; MOT 为胃动素; 5-HT 为 5-羟色胺; VIP 为血管活性肠肽; 下表同

表 4 观察组及对照组患者干预前后肠道菌群定量分析($\bar{x} \pm s, \log N/g$ 湿便)

组别	时间	例数	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	肠球菌	大肠埃希菌	葡萄球菌
对照组	基线	39	4.90 ± 1.04	4.21 ± 0.92	8.74 ± 0.96	8.44 ± 0.96	8.20 ± 0.98	8.79 ± 0.93
	治疗 1 个月	39	4.93 ± 0.91	4.30 ± 1.01	8.88 ± 1.10	8.32 ± 0.98	8.01 ± 0.82	8.66 ± 0.84
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			0.120, 0.905	0.314, 0.755	0.527, 0.601	0.419, 0.678	0.761, 0.451	0.534, 0.596
观察组	基线	39	4.89 ± 0.98	4.33 ± 0.82	8.77 ± 0.89	8.66 ± 1.03	8.14 ± 0.74	8.88 ± 0.94
	治疗 1 个月	39	5.32 ± 0.81	4.76 ± 0.89	8.81 ± 1.01	8.41 ± 0.85	7.60 ± 0.85	8.26 ± 0.87
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			2.827, 0.007	3.580, 0.001	0.182, 0.857	1.084, 0.285	5.814, <0.001	2.038, 0.049
两组比较 (成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值)	基线		0.044, 0.965	0.608, 0.545	0.143, 0.887	0.976, 0.332	0.305, 0.761	0.425, 0.672
	治疗 1 个月		1.999, 0.049	2.134, 0.036	0.293, 0.770	0.433, 0.666	2.168, 0.033	2.066, 0.042

表 5 观察组及对照组患者干预前后胃肠激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	GAS(ng/L)	MOT(ng/L)	5-HT($\mu\text{mol/L}$)	VIP(ng/L)
对照组	基线	39	68.10 ± 10.22	345.29 ± 50.27	1.60 ± 0.42	127.48 ± 20.85
	治疗 1 个月	39	67.77 ± 7.48	340.82 ± 39.65	1.48 ± 0.53	120.75 ± 16.93
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			0.233, 0.801	0.513, 0.611	1.041, 0.304	1.774, 0.084
观察组	基线	39	68.33 ± 9.66	345.23 ± 45.71	1.58 ± 0.35	125.78 ± 22.16
	治疗 1 个月	39	64.12 ± 7.01	385.41 ± 38.59	1.04 ± 0.52	100.42 ± 15.29
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			3.154, 0.002	3.507, 0.001	3.406, 0.002	4.799, <0.001
两组比较 (成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值)	基线		0.102, 0.919	0.006, 0.995	0.228, 0.820	0.349, 0.728
	治疗 1 个月		2.255, 0.027	5.033, <0.001	3.701, <0.001	5.565, <0.001

表 6 观察组及对照组患者干预前后营养指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Hb(g/L)	ALB(g/L)	PA(mg/L)
对照组	基线	39	114.15 ± 17.45	34.41 ± 3.52	300.71 ± 49.82
	治疗 1 个月	39	115.40 ± 19.63	34.89 ± 5.11	310.71 ± 55.29
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			0.257, 0.799	0.683, 0.501	0.786, 0.437
观察组	基线	39	110.23 ± 15.26	35.22 ± 3.85	305.74 ± 50.29
	治疗 1 个月	39	123.63 ± 15.85	40.23 ± 5.26	330.45 ± 61.32
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			5.380, <0.001	6.869, <0.001	2.661, 0.011
两组比较 (成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值)	基线		1.056, 0.294	0.970, 0.335	0.444, 0.658
	治疗 1 个月		2.037, 0.045	4.547, <0.001	1.493, 0.140

注: Hb 为血红蛋白; ALB 为白蛋白; PA 为前白蛋白

3 讨论

PPIs 因其良好的改善胃酸分泌的作用而被广泛用于酸相关性胃疾病的治疗中, 但近年来, 超适应证、超疗程、超剂量等 PPIs 的不合理使用现象使得其对人体不利的影响日益突出, 肠道菌群紊乱便是其中之一^[7-8]。肠道菌群包括定植在肠道的所有微生物, 在功能上可分为有益菌、有害菌及中性菌, 正常生理状态下, 肠道菌群可保持相对平稳的状态以保证肠道营养物质的代谢吸收, 一旦这种稳态遭到破坏, 则可引发多种疾病的产生。老年人本身伴有肠道抵抗能力的降低, 而 PPIs 的使用可减弱胃酸抵

御外源性细菌的作用, 导致外源菌的大量定植, 改变原有的肠道菌群稳态。既往已有研究证实, 在长期使用 PPIs 的患者存在有害菌群的增多及有益菌群的降低^[9]。本研究对比了长期使用 PPIs 的 GERD 患者及健康受试者肠道菌群数量, 结果显示, GERD 患者双歧杆菌、乳酸杆菌数量显著低于非 GERD 组, 肠球菌、葡萄球菌数量显著高于非 GERD 组, 提示长期使用 PPIs 患者存在菌群平衡失调现象。

目前认为肠道内益生菌有潜在抑制肠道恶性肿瘤发生、发展的作用; 另外, 肠道菌群紊乱也与肠道炎症疾病的发生及发展密切相关, 因此改善老年人

肠道菌群紊乱现象对于老年人健康有一定保护作用^[10-12]。本研究将双歧杆菌三联活菌胶囊应用于长期服用PPIs的老年GERD患者中,结果显示,在治疗一个月后患者双歧杆菌、乳酸菌等有益菌群数量升高,而大肠埃希菌、葡萄球菌等有害菌群数量降低,提示外源性肠道益生菌的使用可一定程度调节患者肠道菌群平衡状态。郑家雷等^[13]证实化疗基础上联合使用双歧杆菌可有效纠正化疗导致的肠道菌群紊乱,对化疗所致胃肠道不良反应及营养不良也有一定改善作用;吴莉娟等^[14]证实添加双歧杆菌的肠内营养可改善重症脑卒中患者肠道菌群,本研究进一步证实双歧杆菌对于PPIs所致的肠道菌群紊乱也有较好的效果。

肠道菌群稳态被破坏可引起多种胃肠道疾病的产生,益生菌、致病菌比例失调导致肠道局部免疫紊乱及脑-肠轴调节失衡是引发功能性胃肠道疾病的重要诱因^[15]。本研究对各肠道激素的研究结果显示,联合使用双歧杆菌治疗后,患者MOT含量升高,GAS、5-HT、VIP等激素水平降低,提示双歧杆菌治疗具有改善胃肠道功能状态的作用。本研究对老年患者营养状态进行研究,结果显示,使用双歧杆菌的患者Hb、ALB水平较高,提示使用双歧杆菌可一定程度提高患者营养水平。目前认为肠道益生菌影响肠道菌群平衡进而影响肠道功能、营养吸收的作用主要为以下几个方面:益生菌可增加肠道免疫力,促进肠道上皮细胞分泌,增强肠道的防御屏障,抵御肠道致病菌的侵袭;另一方面,肠道益生菌的补充可对多种致病菌发挥抑制作用,有助于维持肠道菌群的平衡^[16-17]。

综上所述,长期使用PPIs老年GERD患者存在肠道菌群失调现象,口服双歧杆菌三联活菌胶囊可纠正肠道菌群失调,改善胃肠道功能及机体营养水平,对老年GERD有较高的肠道保健作用。但本研究存在一定局限性,本研究实验样本量较小,随访时间短,未进行多中心临床研究,双歧杆菌对老年GERD患者肠道菌群、胃肠道功能的作用仍有待进一步扩大样本量并长期随访观察。

参考文献

[1] 刘锦阳,吕朋,罗超,等.胃食管反流病的诊治分析[J].中华普通外科杂志,2019,34(1):78-79.
 [2] 陈昱湖,侯晓华,肖英莲,等.2014年中国胃食管反流病专家共识意见[J].胃肠病学,2015(3):155-168.
 [3] KHAN M A, HOWDEN C W. The role of proton pump inhibitors in the management of upper gastrointestinal disorders[J]. Gastroenterol Hepatol, 2018, 14(3):169-175.

[4] LEE H H, CHOI M G, HASAN T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: An outdated or re-emerging technique? [J]. Korean J Intern Med, 2017, 32(1):1-10.
 [5] 李园园,郝海波,刘加洪,等.益生菌补充改善吡嗪酰胺致大鼠肝损伤及肠道菌群紊乱的效果[J].食品科学,2018,5(13):85-89.
 [6] 胡余明,李梓民,尹进,等.饮用含乳酸菌/双歧杆菌酸奶对人体肠道菌群的影响[J].现代预防医学,2014,41(13):2347-2349.
 [7] REVELES K R, RYAN C N, CHAN L, et al. Proton pump inhibitor use associated with changes in gut microbiota composition[J]. Gut, 2017, 67(7):55.
 [8] MINALYAN A, GABRIELIAN L, SCOTT D, et al. The gastric and intestinal microbiome: role of proton pump inhibitors[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19(8):42.
 [9] STERBINI F P, PALLADINI A, MASUCCI L, et al. Effects of proton pump inhibitors on the gastric mucosa-associated microbiota in dyspeptic patients[J]. Appl Environ Microbiol, 2016, 82(22):6633-6644.
 [10] 贺晓兰,马辰莺,徐晓婷.肠道菌群在恶性肿瘤治疗中的研究进展[J].中华放射医学与防护杂志,2019,39(6):476-480.
 [11] 陈威,杨荣存.肠道菌群失衡在炎症性肠病发生和发展中的作用[J].中华消化杂志,2019,39(1):64-67.
 [12] 廖光法.双歧三联活菌对肝硬化患者肠道菌群、血氨和血浆内毒素的影响[J].中国临床保健杂志,2009,12(5):530-532.
 [13] 郑家雷,莫缓缓,杨杨,等.双歧杆菌联合化疗对胃癌患者肠道菌群及临床症状的影响[J].实用医学杂志,2019,6(13):2133-2137.
 [14] 吴莉娟,李景萍,郭帮卫.添加双歧杆菌的肠内营养对重症脑卒中病人肠道菌群的影响[J].肠外与肠内营养,2016,23(4):220-222.
 [15] 曹亚男,丰立娟,王玉明.益生菌辅助治疗肠易激综合症的机制研究进展[J].中华消化杂志,2018,38(4):283-285.
 [16] 姜彬言,王巧民,胡乐义.肠易激综合征患者肠道菌群分析及应用益生菌疗效观察[J].中国临床保健杂志,2012,15(2):132-134.
 [17] 杨仁国,徐开菊,周巧灵,等.乙型肝炎病毒相关慢急性肝衰竭继发感染患者益生菌干预前后肠道菌群及免疫状态分析[J].第三军医大学学报,2019,41(8):794-798.