

益生菌对非酒精性脂肪肝患儿 肝功能糖脂代谢及肠道菌群的影响

汪玲娟¹, 张建萍², 陈慕恒¹

1. 浙江省宁波市奉化区人民医院儿科, 315500; 2. 浙江省宁波市妇儿医院内分泌科

【摘要】 目的 探讨益生菌对非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患儿肝功能、糖脂代谢及肠道菌群等方面的影响,为进一步分析益生菌治疗 NAFLD 的可行性和有效性提供参考。**方法** 纳入 2017 年 6 月至 2018 年 12 月在宁波市奉化区人民医院确诊的 120 例 NAFLD 患儿,随机划分为观察组和对照组各 60 例。对照组接受饮食运动疗法,观察组在对照组基础上给予益生菌口服,持续干预治疗 3 个月。比较 2 组患儿干预前后肝功能指标、糖脂代谢指标、粪便菌群失调的差异。**结果** 治疗前,两组患儿丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及粪便菌群失调率比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。治疗后,对照组及观察组 ALT(30.49 ± 11.03 , 24.76 ± 9.54) U/L, AST(37.66 ± 12.91 , 32.05 ± 12.38) U/L, GGT(20.81 ± 8.32 , 16.07 ± 6.69) U/L, TC(3.90 ± 0.93 , 3.41 ± 0.87) mmol/L, TG(1.50 ± 0.42 , 1.14 ± 0.40) mmol/L, HOMA-IR(1.46 ± 0.53 , 1.22 ± 0.45) 比较发现,观察组均高于对照组,差异均有统计学意义(t 值分别为 3.04, 2.43, 3.44, 2.98, 4.81, 2.67, P 值均 <0.05);观察组治疗后粪便菌群失调率优于对照组,差异有统计学意义($Hc=8.34$, $P=0.02$)。**结论** 益生菌有助于改善 NAFLD 患儿肝功能、糖脂代谢及肠道菌群失调,从而改善 NAFLD 治疗效果。

【关键词】 细菌;脂肪肝;肝功能试验;脂类代谢;儿童

【中图分类号】 R 575.5 R 446.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2019)10-1545-04

Effects of probiotics on liver function, glucose and lipids metabolism, fecal flora in children with nonalcoholic fatty liver disease/WANG Lingjuan*, ZHANG Jianping, CHEN Muheng. * Department of Pediatrics, The Fenghua People's Hospital of Ningbo City, Ningbo(315500), Zhejiang Province, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of probiotics on liver function, glucose and lipids metabolism, fecal flora in children with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to further provide a reference for analyzing the feasibility and effectiveness of the treatment of NAFLD. **Methods** A total of 120 children with NAFLD during June 2017 to December 2018 in The Fenghua People's Hospital of Ningbo were randomly divided into observation group and control group, 60 cases in each group. The control group received diet and exercise therapy, while the observation group received orally probiotics based on the control group, and the intervention lasted for 3 months. The indexes of liver function, glucose and lipids metabolism, the effective rate and imbalance of fecal flora in two groups were compared before and after intervention. **Results** Before treatment, there were no significant differences in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glutamine transferase (GGT), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), insulin resistance index (HOMA-IR) and imbalance of fecal flora in two groups were compared before and after intervention ($P>0.05$). For the comparisons after treatment in two groups, including the ALT (30.49 ± 11.03 vs 24.76 ± 9.54) U/L, AST (37.66 ± 12.91 vs 32.05 ± 12.38) U/L, GGT (20.81 ± 8.32 vs 16.07 ± 6.69) U/L, TC (3.90 ± 0.93 vs 3.41 ± 0.87) mmol/L, TG (1.50 ± 0.42 vs 1.14 ± 0.40) mmol/L, HOMA-IR (1.46 ± 0.53 vs 1.22 ± 0.45), these parameters in observation group was higher than those in control group, and the differences were statistically significant($t=3.04, 2.43, 3.44, 2.98, 4.81, 2.67, P<0.05$); After treatment, the imbalance of fecal flora in the observation group was better than that in the control group, and the difference was statistically significant ($Hc=8.34, P=0.02$). **Conclusion** Probiotics are beneficial for liver function, glucose and lipid metabolism, fecal flora for NAFLD patients in children, so as to enhance the therapeutic effect of NAFLD.

【Key words】 Bacteria; Fatty liver; Liver function tests; Lipid metabolism; Child

【作者简介】 汪玲娟(1974-),女,浙江宁波人,大学本科,副主任医师,主要研究方向为小儿呼吸和内分泌疾病。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2019.10.030

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指酒精或其他明确病因之外导致的肝细胞脂肪病变临床综合征,发病与生活环境、遗传易感性、营养代谢等因素密切相关^[1]。随着生活条件改

善,肥胖在儿童中广泛流行,NAFLD 已逐渐成为肥胖儿童常见的肝脏疾病之一,严重可导致患儿未来生活中过早出现肝硬化及肝癌、心脑血管疾病、糖尿病等代谢综合征^[2-3]。对于儿童 NAFLD 的治疗,目前尚无针对性治疗药物,临床多给予饮食生活干预、护肝及脂质代谢调节药物等对症支持治疗。NAFLD 发病率在发达国家及发展中国家呈上升趋势,已经成为不可忽视的健康问题^[4]。据近年有关报道,肠道菌群失调、肠源性内毒素、微生物-肠道-脑轴等学说在 NAFLD 的发生发展中具有重要作用,提出益生菌改善肠道微生态可能是 NAFLD 治疗方法之一^[5-6]。益生菌是儿科常用药物,在小儿腹泻、营养不良、肠道菌群失调等疾病中有广泛应用,已在临床表现出良好的安全性^[7]。既往 NAFLD 益生菌治疗的研究对象主要是成年人,而儿童 NAFLD 发病机制及治疗与成人有一定差异^[8],益生菌对儿童 NAFLD 的应用价值仍需要进一步探讨。本研究收集 132 例 NAFLD 患儿,拟进一步分析益生菌治疗 NAFLD 的可行性及有效性,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 以 2017 年 6 月至 2018 年 12 月在宁波市奉化区人民医院儿科门诊就诊及体检筛查中确诊为 NAFLD 的患儿为观察对象。研究干预方案获得医院伦理主管部门批准。共纳入 132 例患儿,采用随机数字表法分为对照组及观察组,每组 66 例。纳入标准:(1)参考北美儿童胃肠病和营养学会相关诊断标准^[9],伴或不伴有食欲不振、疲倦乏力、恶心呕吐、肝区隐痛,有肝功能生化指标异常,超声下可见弥漫性脂肪肝影像;(2)年龄 6~14 岁;(3)愿意配合随访及观察。排除标准:(1)病毒性肝炎、药物性肝炎、肝豆状核病变等有明确病因的肝脏疾病;(2)已经进展到典型肝纤维化、肝硬化者;(3)近 3 个月内有减肥药物、脂质代谢调节药物及肠道菌群调节药物使用情况;(4)自身免疫性疾病或长期并发其它慢性疾病;(5)拒绝配合干预及检查者、中途退出者。随访干预过程中,每组各有 6 例退出,干预期间未发生明显药物毒副作用及其它严重不良反应。最终纳入 120 例,每组各 60 例,两组患儿性别、年龄、腰围、体质量指数(body mass index, BMI)、病程等基线资料比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。

1.2 治疗方案 对照组接受饮食运动疗法,观察组在此基础上接受益生菌治疗。邀请内分泌科、营养科、康复科医师参与,结合相关文献及医院实际情况制定饮食运动处方^[10-11],制定后和患儿及家属会谈时间约 60 min,主要告知患儿及监护人调整饮食及运动习惯

的重要性及执行注意事项。饮食运动疗法如下:以谷物、蔬菜水果、肉类等合理搭配成均衡的低能量富营养饮食,碳水化合物占 50%~60%,蛋白质占 25%~35%,脂类占 5%~15%。食物的选择需兼顾患儿的喜好,以达到营养氮平衡为目标。同时患儿每周至少 3 次有氧运动,每次 30~60 min,运动类型包括慢跑、球类运动、游泳等,运动根据患儿耐受性循序渐进,要求 1 个月内达到上述运动要求。益生菌治疗:口服双歧杆菌三联活菌散(商品名:培菲康,国药准字 S10970105,上海信谊药厂有限公司生产),1 g/次,2 次/d。两组患儿均持续干预治疗 3 个月,必要时按照临床治疗原则给予护肝治疗,定期随访追踪,检查治疗措施实施情况。

1.3 观察指标 两组患儿均分别于治疗前、治疗后 3 个月记录如下指标:(1)肝功能指标,包括谷丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰胺转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)。(2)脂质代谢指标,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹胰岛素(Fins)、空腹血糖(FPG),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)= $\text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5$,上述血液生化指标均取清晨空腹血,送至宁波市奉化区人民医院检验科检测。(3)疗效评价,参考《脂肪性肝病》^[12]超声诊断分度标准及疗效评价标准。对影像程度分级,轻度:回声近场增强、远场轻度衰减、血管结构清晰;中度:回声近场增强、远场明显衰减、血管结构不清晰;重度:回声近场明显增强、远场明显衰减、血管结构不能辨认。影像学结果经 2 名超声科副主任医师审核,如遇结果不一致情况,则给予肝脏计算机断层扫描(CT)、磁共振(MRI)或肝脏穿刺进行鉴别诊断。疗效评价标准,痊愈:无脂肪肝临床症状、体征,影像检查肝脏形态及实质正常,血脂及转氨酶正常;显效:无自觉性症状,伴有轻微体征,重度脂肪肝转为轻度或中度,轻度脂肪肝转为正常,转氨酶正常,且血脂改善达到“TC 下降 $\geq 20\%$,TG 下降 $\geq 40\%$,HDL-C 上升 $\geq 0.26 \text{ mmol/L}$ ”中的任何 1 项;有效:临床症状、体征减轻,重度脂肪肝转为中度或中度脂肪肝转为轻度,转氨酶下降,且血脂虽有改善,但改善程度小于显效界值;无效:症状及体征无改善,影像学检查脂肪肝程度、血清转氨酶及血脂无改善。有效率=(痊愈+显效+好转)/例数。(4)粪便菌群失调判断^[13],采集患儿粪便标本进行检测,分级标准:粪便涂片革兰染色显示革兰阴性杆菌与革兰阳性球菌的比值 $>90\%$, $10\% \sim 90\%$, $<10\%$ 分别代表正常、菌群失调、菌群严重失调。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用成组 t 检

验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料组间比较采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后肝功能指标比较 治疗前,两组患儿 AST,ALT,GGT,TBIL 比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。治疗后,两组患儿 AST,ALT,GGT 均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计

学意义(P 值均 <0.05)。治疗前后,两组 TBIL 比较及组内比较差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。见表 1。

2.2 两组患儿治疗前后脂代谢指标比较 治疗前,两组患儿 TC,TG,LDL-C,HDL-C 比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。治疗后,两组患儿 TC,TG,LDL-C,HDL-C 均有显著改善(对照组 t 值分别为 7.09, 2.13,7.22,治疗组 t 值分别为 8.49,6.90,7.24, P 值均 <0.05),且观察组 TC,TG 低于对照组,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。见表 1。

表 1 治疗前后两组患儿肝功能及脂代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

治疗前后	组别	人数	统计值	肝功能指标				脂代谢指标			
				AST/ (U·L ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	GGT/ (U·L ⁻¹)	TBIL/ (μmol·L ⁻¹)	TC/ (mmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)	LDL-C/ (mmol·L ⁻¹)	HDL-C/ (mmol·L ⁻¹)
治疗前	对照组	60		43.65±14.97	69.42±18.84	28.19±11.15	13.26±4.38	5.11±0.94	1.71±0.64	3.42±0.47	1.08±0.16
	观察组	60		42.78±15.68	71.69±22.60	29.34±11.93	14.52±5.28	4.88±1.02	1.82±0.65	3.46±0.48	1.05±0.23
			t 值	0.31	0.61	0.57	1.42	1.28	0.93	0.46	0.83
			P 值	0.76	0.54	0.57	0.16	0.20	0.35	0.65	0.43
治疗后	对照组	60		30.49±11.03 *	37.66±12.91 *	20.81±8.32 *	12.72±5.08	3.90±0.93 *	1.50±0.42 *	2.89±0.32 *	1.27±0.40 *
	观察组	60		24.76±9.54 *	32.05±12.38 *	16.07±6.69 *	13.77±4.86	3.41±0.87 *	1.14±0.40 *	2.91±0.34 *	1.33±0.36 *
			t 值	3.04	2.43	3.44	1.16	2.98	4.81	0.33	0.86
			P 值	0.00	0.02	0.00	0.25	0.00	0.00	0.74	0.39

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组患儿治疗前后 HOMA-IR 及疗效比较 治疗前,两组患儿 HOMA-IR 比较[对照组为(2.30±0.71),观察组为(2.25±0.79)],差异无统计学意义($t=0.37,P>0.05$)。治疗后,观察组 HOMA-IR (1.22±0.45) 低于对照组(1.46±0.53),差异有统计学意义($t=-2.67,P<0.05$)。对照组有效率(68.33%) 低于观察组(90.00%),差异有统计学意义($\chi^2=8.54,P<0.05$)。

2.4 两组患儿治疗前后粪便菌群失调率比较 治疗前,对照组与观察组(81.67%,49/60;85.00%,51/60) 粪便菌群失调率比较,差异无统计学意义($Hc=0.96,P>0.05$)。治疗后,观察组粪便菌群失调率(51.67%, 31/60) 低于对照组(76.67%,46/60),差异有统计学意义($Hc=8.34,P<0.05$)。

3 讨论

NALFD 治疗主要目的是减轻肝功能损害、肝细胞脂肪沉积及炎症反应,防止出现肝纤维化、肝硬化及肝癌等后期并发症。目前,肠道微生物群与 NALFD 的发生发展具有密切相关性,纠正肠道微生态紊乱对成人 NALFD 有一定改善作用^[14-15]。既往虽有少量儿童 NALFD 的益生菌治疗研究^[16],但循证医学证据仍然不足。本研究以 NALFD 患儿为干预对象,其中治疗组在饮食运动疗法的基础上,采用益生菌双歧杆菌三联活菌(培菲康)持续治疗 3 个月后,患儿 AST,

ALT,GGT 改善效果优于对照组。

魏玲等^[17] 采用益生菌及安慰剂治疗小儿 NALFD 的研究表明,益生菌可改善 AST,ALT 等肝功能指标,此外,益生菌组 NALFD 超声分级转阴率(53.12%) 高于安慰剂组(15.62%)。Famouri 等^[18] 的随机对照研究表明,益生菌虽然未能降低患儿体质量指数,但降低了 AST,ALT 等指标。总胆红素升高多见于严重的急性肝功能损伤疾病,本研究中患儿肝病尚未进展到严重肝损伤程度,治疗前后总胆红素无明显改变可能与此有关。

两组患儿经干预治疗后,糖脂代谢相关指标均有明显改善,说明益生菌有利于改善患儿血脂及血糖代谢紊乱,减轻胰岛素抵抗。肠道菌群紊乱导致小肠细菌过度生长、肠道通透性增加,肠道中菌群产生的细菌多肽、脂多糖、免疫因子等免疫原通过肠道粘膜层进入肝脏,导致肠道及肝脏固有免疫和特异性免疫激活,诱发躯体出现血脂及血糖代谢失调,进而出现胰岛素抵抗^[19]。此外,乳酸菌等益生菌代谢产物抑制胆固醇合成酶,有助于抑制胆固醇的形成;肠道细菌能够与胆固醇结合,抑制其吸收;正常的肠道细菌可影响胆盐循环,增加胆盐合成对,促进胆固醇排出,上述这些机制应与益生菌改善脂代谢紊乱有关^[20]。

本研究显示,益生菌治疗后观察组肠道菌群失调情况优于对照组,说明益生菌有助于改善肠道菌群。肠道菌群紊乱诱发肝脏异常免疫激活,激活核因子

(NF- κ B) 等相关信号通路,产生如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)等炎症因子,并影响胆固醇调节元件蛋白-1c、血清高分子量脂联素等具有脂肪代谢调节功能的介质,引起肝脏脂肪沉积,导致脂肪肝发生^[13,21-22]。纠正肠道菌群紊乱有助于抑制上述通路,并抑制肝脏脂肪沉积。补充益生菌可促进肠道有益菌生长,抑制致病菌生长,恢复正常肠道菌群生态,从而维持肠黏膜生物及化学屏障稳定,减轻异常免疫及炎症反应,改善糖脂代谢紊乱^[23]。治疗组患儿治疗后菌群失调情况明显改善,可能与上述原因有关。糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗与 NAFLD 密切相关,推测益生菌通过改善糖脂代谢紊乱、纠正肠道菌群失调、减轻胰岛素抵抗而发挥治疗作用^[24]。颜殷红等^[25]开展了类似研究,发现双歧杆菌三联活菌散不仅可以降低转氨酶,还可以抑制白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子,延缓肝纤维化进程,且具有良好安全性,与本研究结论有相似之处。

综上所述,益生菌有利于纠正 NAFLD 患儿肠道菌群紊乱,改善患儿肝功能及糖脂代谢紊乱,从而提升 NAFLD 治疗效果。但由于本研究样本量偏小,且观察时间较短,未能探讨与 NAFLD 相关的细胞因子变化及分子发病机制,因此仍无法全面解释益生菌的治疗机制,有待后续研究补充。

4 参考文献

- COBBINA E, AKHLAGHI F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters[J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2):197-211.
- SELVAKUMAR PK, KABBANY MN, NOBILI V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in children: hepatic and extrahepatic complications[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2017, 64(3):659-675.
- 宋绮莹, 宋洁云, 李晨雄, 等. 北京市某城区小学生肥胖与血糖表型的关联[J]. *中国学校卫生*, 2018, 39(5):726-728.
- CONJEEVARAM SELVAKUMAR P K, KABBANY M N, ALKHOURI N. Nonalcoholic fatty liver disease in children: not a small matter[J]. *Paediatr Drugs*, 2018, 20(4):315-329.
- 袁瑜, 孙之梅, 张扬, 等. 肠道微生态对非酒精性脂肪性肝病发病与治疗的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(5):375-379.
- DOULBERIS M, KOTRONIS G, GIALAMPINO D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: an update with special focus on the role of gut microbiota[J]. *Metabolism*, 2017, 71(1):182-197.
- 游海星, 张余转, 郑雪莹. 复方甘草酸苷片联合益生菌治疗儿童非酒精性脂肪性肝病的临床疗效[J]. *肝脏*, 2018, 23(10):941-943.
- 朱世殊, 王丽旻. 儿童非酒精性脂肪性肝病的诊治[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(5):336-339.
- VOS M B, ABRAMS S H, BARLOW S E, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN)[J]. *J Pediatr Gastr Nutr*, 2017, 64(2):319-334.
- 肖明中, 李晓东, 杨敏, 等. 非酒精性脂肪肝中医运动处方的构建思路[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2016, 26(4):248-249.
- AFRICA J A, NEWTON K P, SCHWIMMER J B. Lifestyle interventions including nutrition, exercise, and supplements for nonalcoholic fatty liver disease in children[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5):1375-1386.
- 茹清静. 脂肪性肝病[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:393-399.
- 王薇, 史林平, 石蕾, 等. 肠道益生菌辅助治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(2):101-106.
- JONES R B, ALDERETE T L, MARTIN A A, et al. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Pediatr Obes*, 2018, 13(11):705-714.
- ESHRAIGHAN A. Current and emerging pharmacological therapy for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastr*, 2017, 23(42):7495-7504.
- GAO X, ZHU Y, WEN Y, et al. Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(12):1226-1233.
- 魏玲, 姜健. 益生菌对肥胖儿童和青少年非酒精性脂肪肝的影响[J]. *中国食物与营养*, 2018, 24(1):69-71, 79. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2018.01.016.
- FAMOURI F, SHARIAT Z, HASHEMIPOUR M, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents[J]. *J Pediatr Gastr Nutr*, 2017, 64(3):413-417.
- 陈默, 王满才, 倪睿, 等. 益生菌在非酒精性脂肪肝治疗中的作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(1):77-80.
- 白利梅, 郑鹏远, 张军, 等. 降脂益生菌对非酒精性脂肪肝大鼠胆汁酸代谢的影响及机制[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2016, 36(2):110-116.
- KAMAL S, ALDOSSARI K K, GHORABA D, et al. Clinicopathological and immunological characteristics and outcome of concomitant coeliac disease and non-alcoholic fatty liver disease in adults: a large prospective longitudinal study[J]. *BMJ Open Gastr*, 2018, 5(1):1-14.
- 董金玲, 谢志宏, 何杰, 等. 慢性丙型肝炎合并脂肪肝患者 Sirt1 和固醇调节元件结合蛋白表达及意义[J]. *中华实验和临床感染病杂志*, 2018, 12(6):577-584.
- 张媛媛, 李晶, 迟毓婧, 等. 肠道黏膜屏障在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(12):2391-2394.
- MAURICE J, MANOUSOU P. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Med (Lond)*, 2018, 18(3):245-250.
- 颜殷红, 雷晓毅, 傅鹭华. 甘草酸二铵肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌对 NAFLD 患者炎症指标和肝损伤的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(11):1713-1718.

收稿日期:2019-05-15;修回日期:2019-07-13