

NG2 胶质细胞认识的深入,可能为神经系统损伤、炎症、退行性变及相关情绪障碍的治疗和未来研发新药提供一个潜在的靶点及研究方向。

参考文献

- 1 Stallcup WB. Nerve and glial - specific antigens on cloned neural cell lines[J]. Pro Clin Biol Res,1977,15:165 - 178
- 2 Maldonado PP,Angulo MC. Multiple modes of communication between neurons and oligodendrocyte precursor cells[J]. Neuroscientist,2015,21(3):266 - 276
- 3 Horner PJ,Thallmair M ,Gage FH. Defining the NG2 - expressing cell of the adult CNS[J]. Journal of Neurocytology,2002,31(6):469 - 480
- 4 Parolisi R,Boda E. NG2 glia: novel roles beyond Re - /Myelination [J]. Neuroglia,2018,1(1):151 - 175
- 5 Yang Q,Zhou J. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells[J]. Glia,2019,67(6):1017 - 1035
- 6 Li Y,Du X,He B. Lipopolysaccharide upregulates the expression of CINC - 3 and LIX in primary NG2 cells[J]. Neurochem Res,2016,41(6):1448 - 1457
- 7 Nakano M,Tamura Y,Yamato M,*et al.* NG2 glial cells regulate neuro-immunological responses to maintain neuronal function and survival [J]. Sci Rep,2017,7:42041
- 8 Sypecka J,Sarnowska A. The neuroprotective effect exerted by oligodendroglial progenitors on ischemically impaired hippocampal cells [J]. Mol Neurobiol,2014,49(2):685 - 701
- 9 Borghi SM,Fattori V,Hohmann MSN,*et al.* Contribution of spinal cord oligodendrocytes to neuroinflammatory diseases and pain[J]. Curr Med Chem,2019,26(31):5781 - 5810
- 10 Hill RA,Patel KD,Goncalves CM,*et al.* Modulation of oligodendrocyte generation during a critical temporal window after NG2 cell division [J]. Nat Neurosci,2014,17(11):1518 - 1527
- 11 Wang M,Perova Z,Arenkiel BR,*et al.* Synaptic modifications in the medial prefrontal cortex in susceptibility and resilience to stress[J]. J Neurosci,2014,34(22):7485 - 7492
- 12 Sampaio - Baptista C,Khrapitchev AA,Foxley S,*et al.* Motor skill learning induces changes in white matter microstructure and myelination[J]. J Neurosci,2013,33(50):19499 - 19503
- 13 Schneider S,Gruart A,Grade S,*et al.* Decrease in newly generated oligodendrocytes leads to motor dysfunctions and changed myelin structures that can be rescued by transplanted cells [J]. Glia,2016,64(12):2201 - 2218
- 14 Xiao L,Ohayon D,McKenzie IA,*et al.* Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor - skill learning [J]. Nat Neurosci,2016,19(9):1210 - 1217
- 15 Birey F,Kloc M,Chavali M,*et al.* Genetic and stress - induced loss of NG2 glia triggers emergence of depressive - like behaviors through reduced secretion of FGF2[J]. Neuron,2015,88(5):941 - 956
- 16 肖倩. 抑郁症模型大鼠海马内新生神经元和少突胶质前体细胞的改变及跑步锻炼对其作用的研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2018:51 - 58
- 17 Yang Y,Zhang Y,Luo F,*et al.* Chronic stress regulates NG2⁺ cell maturation and myelination in the prefrontal cortex through induction of death receptor6[J]. Exp Neurol,2016,277(2016):202 - 214
- 18 Bellesi M,Pfister - Genskow M,Maret S,*et al.* Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors[J]. J Neurosci,2013,33(36):14288 - 14300
- 19 Vivo LD,Bellesi M. The role of sleep and wakefulness in myelin plasticity[J]. Glia,2019,67(11):1 - 11
- 20 Foschi M,Rizzo G,Liguori R,*et al.* Sleep - related disorders and their relationship with MRI findings in multiple sclerosis[J]. Sleep Med,2019,56(2019):90 - 97
- 21 龙训,杜敏,张明霞,等. 睡眠障碍人群脑内神经递质的表现及意义[J]. 中国热带医学,2017,17(1):93 - 95
- 22 Larson VA,Zhang Y,Bergles DE. Electrophysiological properties of NG2⁺ cells: matching physiological studies with gene expression profiles[J]. Brain Res,2016,1638:138 - 160
- 23 李博文,勾萌,肖蓉,等. 钠离子通道参与调节小胶质细胞的生物学功能[J]. 生理学报,2015,67(1):41 - 47

(收稿日期:2019 - 11 - 27)

(修回日期:2019 - 11 - 27)

肠道微生态与肝硬化

宦 徽 刘 超 唐承薇

摘 要 近年来,随着高通量测序技术的出现,复杂的微生物组得分以完整的描述,肠道微生态在消化系统疾病中的作用与功能被逐渐阐述。然而关于肠道菌群失调与肝硬化之间是否存在因果关系及具体病理生理机制,目前仍不明确。本文基于此进行综述。

基金项目:西藏自治区科技厅自然科学基金资助项目(XZ2017ZRG - 91);四川省科技厅2016年重点项目(0040205301F47)

作者单位:610041 成都,西藏自治区人民政府驻成都办事处医院消化内科(宦徽、刘超);610041 成都,四川大学华西医院消化内科(唐承薇)

通讯作者:唐承薇,教授,电子信箱:shcqedmed@163.com

关键词 肝硬化 肠道微生物 高通量测序

中图分类号 R575

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.06.005

人体肠道内定植有大量微生物,以细菌为主,同时也包括古生菌、病毒、原生动物等其他微生物。肠道菌群作为人体内最大的微生物贮藏库,可与宿主互利共生,一定程度上影响人类的生理健康状况。在健康的人体中,肠道菌群可帮助人体消化食物,提供丰富的必需营养物质(如生成维生素、增加必需营养物质的生物利用度等),抵御肠道病原体入侵、与黏膜免疫系统相互作用,发挥免疫调节作用等。因此,人体内的肠道菌群可被看作为一个虚拟但又必不可少的“器官”。

传统的观念认为健康的人类胚胎在无菌环境中生长。近期有证据表明,孕期子宫内的羊水就已存在细菌,尽管其数量较少、微生物多样性相对欠丰富^[1]。出生后,新生儿所接触的微生物及其衍生物持续暴增。不同的生产方式,极大地影响了新生儿的微生物群落组成。此外,人体宿主的遗传背景、年龄、免疫系统的发育、药物、饮食习惯如饮酒、吸烟等因素均可影响肠道菌群的组成和功能。人体微生物作为相互作用的动态体系,具有极为复杂的特点,不仅个体间存在菌群多样性,甚至同一个体的不同部位肠道菌群的构成也存在一定程度的差异。

正常成人肠道微生物呈相对稳定状态,这种状态一直持续到老年。总体来说,成人体内微生物总数多达 40000 种,其总体基因组比人类基因组超出 100 倍。其中在菌门层面上,拟杆菌门和硬壁菌门为健康成人的主要菌门。目前越来越多的证据显示,肠道菌群失调如肠道微生物种属丰度、多样性和(或)组分改变均可能导致多种疾病的发生,如一系列的肝脏疾病、原发性硬化性胆管炎、炎症性肠病等^[2-4]。不同的疾病是否显示了相对独特的肠道微生物组变化,尚需开展深入的研究进一步明确。

一、肠道菌群的研究方法

人们对成人肠道菌群的认识最早来源于传统微生物培养方法,然而此方法敏感度低,且目前有超过 70% 的细菌因难以鉴定种属或不能提供优化的培养生长环境而无法培养。因此,仅仅依赖于微生物培养的方法不足以彻底了解肠道固有菌群的完整情况。近年来,DNA 测序和分子生物学的快速发展,使得微生物 16s 核糖体 RNA 基因序列分析成为微生物研究的主要方法。而高通量测序技术的出现,不仅能够完

整地描述复杂的微生物组分,同时使大规模发现新的微生物群成为可能。而基于大规模人群的全微生物组——人类微生物组计划可从肠道菌群结构及功能代谢方面出发,整体宏观的深入研究健康成人肠道微生物组情况。

在肠道微生物的系统进化研究中,肝硬化菌群失调比例(the cirrhosis dysbiosis ratio, CDR)被用来判断定值菌和非定值菌的比例,即有益菌与侵袭菌之比^[5]。其中以双歧杆菌与肠杆菌比值评分体系最为常用,其比值能有效区分肝硬化与健康成人,而且还用于评估肝硬化患者出现并发症的风险,因此目前被广泛运用于临床试验中。

二、肝硬化中的肠道微生物

肝脏与消化道相邻,70% 的供血来自于门静脉,这一特殊的解剖位置(肝-肠轴),可导致肝脏特异性与经消化道运输的营养物质相互作用,持续暴露于大量的细菌及其产物中。在肠道菌群分类构成方面,大量研究显示,不同病因所致的肝硬化患者不仅具有相似的粪便肠道微生物群落,而且与健康人比较,肝硬化患者肠道菌群普遍表现为有益菌(如毛螺菌科、拟杆菌门)减少,同时潜在致病菌比例增多(如链球菌、肠杆菌科、肠球菌科、葡萄球菌科等)^[6-10]。其中,基于中国汉族人口的一项研究发现,肝硬化患者肠道菌群的最大改变是口腔细菌菌种大量侵入消化道,推测可能与胃酸分泌减少,防御屏障破坏有关^[9]。还有研究发现,肝脏疾病恶化时,肝硬化患者的肠道菌群也会随之改变,其中微生物基因组中丰度较高的细菌种属与疾病的严重性有明显关系^[11]。笔者推测肝硬化的疾病分期或许是决定微生物组成分丰度的一个重要因素。值得注意的是,在酒精性肝硬化患者的大便中发现普雷沃菌科基因丰度高于乙肝相关性肝硬化患者^[12]。推测酒精相关性病因或许可影响终末期肝脏疾病患者的肠道菌群组成,但这一推断需进一步的研究证实。

此外,国内的一项研究通过宏基因组定量分析显示 15 个肠道微生物基因具较高的特异性,因而推荐这些微生物基因用来作为肝硬化的生物诊断指标,这或许可为肝硬化的监测和预防提供新的思路^[9]。然而,考虑到缺乏这些微生物基因在不同疾病中的敏感度和效益研究,因此真正将肠道菌群作为肠内或肠外

疾病诊断的生物学指标或药物疗效的评估指标,还有一定的距离,需设立更多合理的临床研究。

其次,传统观念中的有益菌如厚壁菌门中可能存在致病菌,如葡萄球菌科和肠球菌科,这两者在肝硬化患者中的基因表达丰度异常增多,因此有研究认为对于肠道菌群基于菌门水平的分析不适于肝硬化的微生物组研究^[13]。目前的临床研究之间,在研究方法上无统一标准,如研究收集的标本从大便样本、肠腔抽吸物、肠道分泌物、肠道黏膜,到唾液等均有涵盖。其中,大便标本因容易收集,故在肠道菌群的研究中最为常用,但往往仅能反应肠腔内微生物情况。而肠道黏膜的微生物作为肠道生物膜结构,与其下的肠道上皮层密切接触,更能反映肠道固有定植菌特点。肠道黏膜表面黏附微生物和管腔内微生物组成存在区别,且可能在生态系统中发挥不同的作用。因此,基于不同人体样本的临床试验,可导致不同研究之间微生物组构成分析产生异质性。

还需注意的是,在细菌基因水平上,肝硬化的病理特征或许应从微生物组基因丰度变化和功能两方面进行具体描述,然而目前的研究多侧重于肝硬化患者肠道菌群的宏观构成,存在功能研究明显不足。肝硬化与肠道微生物之间的关系,是互为因果,亦或是肝脏疾病调控肠道细菌改变,或是肠道菌群失调是导致肝硬化的发生原因,目前尚无定论。

三、肠道菌群在肝硬化中的机制研究

1. 胆汁酸代谢:胆汁酸的肝肠循环可介导肝脏和肠道相互联系,即初级胆汁酸在肠道细菌的作用下转化为次级胆汁酸,由末端回肠重吸收回肝脏,再与结合胆汁酸一同经胆道排入肠道。例如拟杆菌属可产生胆酸盐水解酶,后者可促进初级胆汁酸转化为次级胆汁酸。这一过程,同时也为拟杆菌属细菌提供了能量。然而,在进展期肝硬化患者的粪便中,总胆汁酸的含量较正常人减少了5倍,其中次级胆汁酸与初级胆汁酸比例下降的最为明显^[14]。目前认为因进入肠道内的胆汁酸减少,导致如肠杆菌科等致病菌群和促炎性微生物组过度生长,而依赖于脱羧基功能的菌群减少^[15]。此外,韦荣球菌属在肝硬化患者中的异常增多,可水解聚合的胆盐,阻碍肠道中微胶粒形成,最终导致消化道中的脂肪酸等脂肪代谢产物不易被肠黏膜吸收,胆汁进而淤积,最终加重肝硬化。胆汁酸的微生物调控作为肠道微生物与宿主相互作用的重要机制,除了影响肝脏疾病,同时也参与代谢综合征的发病过程。

2. 小肠细菌过度生长:目前的研究发现在肝硬化患者中,总胆汁酸减少可能导致小肠细菌过度生长的发生。如在肝硬化大鼠模型中,予以结合胆汁酸治疗的大鼠,可出现肠道细菌过度生长和细菌移位明显减少的现象。小肠细菌过度生长作为在肝硬化患者中常见的现象,其病理因素除胆汁酸减少这一原因外,还包括小肠蠕动异常,肠道转运延迟,肠道通透性增加,抗菌防御减弱,小肠细菌过度生长等。此外,小肠细菌过度生长还与内毒素血症、病理学细菌移位的发生有关,不仅可导致肠道细菌感染如自发性细菌性腹膜炎的发生率升高,同时还可增加肝脏疾病失代偿的风险^[16]。

3. 病理性细菌移位:细菌移位被定义为活微生物或其产物如脂多糖、细菌DNA等通过肠道屏障从肠腔迁移进入肠系膜淋巴结及其他肠外器官。虽然目前的观点将小肠细菌过度生长视为促使病理学细菌移位发生的主要因素,然而在肝硬化动物模型中仅仅出现小肠细菌过度生长,不足以导致细菌移位的发生。还需连同其他因素如局部免疫下降等,协调作用最终才可导致这一病理过程的发生。移位的细菌最为常见的为肠杆菌、粪肠球菌属和变形菌属等^[16]。移位的细菌及其片段可通过释放细胞因子和一氧化氮引发炎症反应,最终导致血流动力学的紊乱。而肠道内固有定植菌的减少,可导致短链脂肪酸、抗菌肽合成减少,肠道黏膜屏障相应遭受破坏,进而引起一系列病理反应如炎症、门脉高压等出现。

4. 内毒素:肝硬化患者中肠道细菌过度生长及细菌移位均可导致韦荣球菌属和肠杆菌科在结肠中显著增多。革兰阴性菌的异常增多可导致内毒素生成明显增加。肝硬化患者因肝脏库普弗细胞清除功能降低,消化道通透性增加,连同门-体侧支循环形成,均导致血中内毒素水平明显升高。

5. 其他因素如全身性和局部性免疫防御受损可能也参与这一机制过程,但目前相关的研究较为匮乏,且缺少相应有效的研究方法。事实上,肝硬化患者菌群失调的风险较高,推测可能是多因素协调作用的结果。

四、肠道菌群在肝硬化的主要并发症中发挥的作用

1. 肝性脑病:人们对肠道菌群在肝脏疾病中作用的了解,最早来源于肝昏迷与肠道的含氮代谢产物之间存在联系的发现。目前在肝硬化肠道微生物的研究中,大部分研究都侧重于对肝性脑病的研究。总体

来说,有肝性脑病病史的患者的大便和唾液样本中均发现非固有定植微生物数量增多,而固有定植微生物数量减少的现象^[7,11]。进一步研究发现,产碱菌科或卟啉单胞菌增多与 HE 患者所表现出的认知能力差明显相关;而肠杆菌科与肝性脑病患者的炎症有强相关性^[6]。还有研究发现肠球菌、巨型球菌、克雷伯菌属与肝性脑病患者的认知能力和炎症反应有关^[7]。有趣的是,在动物模型中定植有某些细菌的肠道微生物能够通过影响神经元回路参与对运动和行为的控制^[17]。通过微生物-肠道-脑轴,肠道细菌可通过生成氨以及内毒素驱使的炎症反应,协同参与肝性脑病的发展过程^[18]。此外,还有研究认为微生物产生的物质如酚类、短链或中链脂肪酸等可能也参与这一发病过程^[19]。

2. 自发性细菌性腹膜炎:肠道中细菌过度生长和(或)肠道细菌移位被认为是自发性细菌性腹膜炎的重要发病机制。研究发现,尽管这些肝硬化患者的腹腔积液微生物培养为阴性且未被诊断为自发性细菌性腹膜炎,近 50% 的酒精性肝硬化患者的腹腔积液中可检测出细菌 DNA,且与在肝脏标本中所发现的移位细菌一致^[8]。目前认为,引起自发性细菌性腹膜炎的细菌大都为革兰阴性杆菌如大肠杆菌和肠杆菌科的部分成员^[6,12]。

五、治疗措施

1. 抗生素:在肝硬化的管理中,调控肠道微生物是一种可取的治疗手段,现阶段的研究多偏重于对肝性脑病的疗效分析。目前主流的治疗手段是使用吸收较差的抗生素如诺氟沙星和利福昔明以达到肠道净化的作用^[5]。诺氟沙星不能完全被肠道吸收,对需氧性革兰阴性菌敏感,且很少引起耐药。而利福昔明全身毒性弱、不易耐药,可调节革兰阳性菌,减少肠道细菌产生脂多糖。在动物模型中,与对照组小鼠比较,使用利福昔明治疗的小鼠门脉压降低,肝纤维化程度明显降低^[20]。临床试验中也发现利福昔明在肝性脑病和亚临床肝性脑病中可明显改善患者的认知功能,并减少肝性脑病的发生^[21]。自从美国食品药品监督管理局批准利福昔明可用于治疗肝性脑病以来,人们对利福昔明更为关注。然而有研究发现利福昔明并不能改变肠道菌群本身,推测其疗效可能归因于对致病菌产生的代谢产物的调节作用^[22]。因此,为明确这些抗生素在肝脏疾病中对微生物组和微生物-宿主相互作用的具体作用及影响,尚需更多的研究去明确。

2. 益生菌:近几年来越来越多非抗生素治疗手段被应用于肝脏疾病,如益生元(食物补充或直接添加)、益生菌等。其中,益生菌作为目前研究的热点,其疗效的主要机制包括调节肠道微生物及改善肠道屏障等作用机制。尽管在肝前性门脉高压动物模型中,乳酸菌发酵的奶制品没能达到有效减少细菌移位发生的研究结局。然而,在轻症肝性脑病动物模型中,研究发现益生菌混合物能够有效降低肝性脑病的发生,降低血氨和内毒素水平,并且可明显缓解肝脏损伤和炎症反应^[22]。近期基于临床随机对照试验的 Meta 分析显示,益生菌在治疗肝性脑病中存在一定的希望,但因不同研究之间存在明显的偏移及随机误差,尚不能明确得出益生菌有效的结论。目前的研究之间存在益生菌使用浓度、疗程、肝脏疾病严重性异质的现象,且缺乏益生菌对特异性肠道菌群组分影响的研究。因此,进一步的临床试验需着重研究益生菌对肠道微生物具体成分的影响与其临床疗效的相关性分析,并最终明确益生菌在肝脏疾病中的最佳有效剂量。

六、展 望

肝硬化患者菌群失调的风险较高,考虑与多因素协调作用的有关。肠道菌群在肝硬化的主要并发症中发挥着重要作用,然而目前大部分研究仅停留在微生物的变化这一表面现象,且主要集中在属水平层面。精准到种水平的宏基因组学将是未来研究的重要方法,这可为展现肝硬化肠道微生物的多样性、功能活性、种群结构、进化关系等提供更多细节信息。联合蛋白及代谢组学等方式,可进一步探究肠道菌群在肝硬化中的机制作用。益生菌在治疗上目前尚不能得出明确有效的结论。因此有赖于更多随机、大样本、多中心、高质量的研究,分析益生菌对肠道微生物具体成分的影响与其临床疗效,为临床提供更多可靠依据。

参考文献

- Jimenez E, Marin ML, Martin R, *et al.* Is meconium from healthy newborns actually sterile? [J]. *Res Microbiol*, 2008, 159 (3): 187 - 193
- Quigley EM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications [J]. *J Hepatol*, 2013, 58 (5): 1020 - 1027
- Sabino J, Vieira - Silva S, Machiels K, *et al.* Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD [J]. *Gut*, 2016, 65 (10): 1681 - 1689
- Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146 (6): 1489 - 1499
- Macnaughtan J, Jalan R. Clinical and pathophysiological conse-

- quences of alterations in the microbiome in cirrhosis[J]. *American J Gastroenterol*, 2015, 110(10):1399–1410
- 6 Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, *et al.* Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(1):168–175
 - 7 Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, *et al.* Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 303(6):675–685
 - 8 Tuomisto S, Pessi T, Collin P, *et al.* Changes in gut bacterial populations and their translocation into liver and ascites in alcoholic liver cirrhosis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14(1):14–40
 - 9 Qin N, Yang F, Li A, *et al.* Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. *Nature*, 2014, 513(7516):59–64
 - 10 Wei X, Yan X, Zou D, *et al.* Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 26(11):13–175
 - 11 Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, *et al.* Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5):940–947
 - 12 Chen Y, Yang F, Lu H, *et al.* Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2):562–572
 - 13 Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, *et al.* Microbiota and the gut – liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(45):795–810, 16
 - 14 Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, *et al.* Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5):949–955
 - 15 Ridlon JM, Alves JM, Hylemon PB, *et al.* Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: unraveling a complex relationship[J]. *Gut Microb*, 2013, 4(5):382–387
 - 16 Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1):197–209
 - 17 Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, *et al.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(7):3047–3052
 - 18 Bhat M, Arendt BM, Bhat V, *et al.* Implication of the intestinal microbiome in complications of cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(27):1128–1136
 - 19 Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(6):1691–1702
 - 20 Zhu Q, Zou L, Jagavelu K, *et al.* Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin – mediated cross – talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4):893–899
 - 21 Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, *et al.* Rifaximin improves psychometric performance and health – related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial) [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(2):307–316
 - 22 Jia L, Zhang MH. Comparison of probiotics and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(6):908–911
- (收稿日期:2019–10–31)
(修回日期:2019–11–08)
-
- (上接第4页)
- 6 Wang Y, Sun L, Hou J. Hierarchical medical system based on big data and mobile internet: a new strategic choice in health care [J]. *JMIR Med Inform*, 2017, 5(3):e22
 - 7 Wang YJ, Liu HY, Chen TJ, *et al.* The provision of health care by family physicians in taiwan as illustrated with population pyramids [J]. *Inquiry*, 2019, 56:46958019834830
 - 8 梁金剛. 台湾地区分诊体系经验与借鉴 [J]. *中国社会保障*, 2015, (3):82–83
 - 9 Wu TY, Majeed A, Kuo KN. An overview of the healthcare system in Taiwan [J]. *Lond J Prim Care*, 2010, 3:115–119
 - 10 Murray M, Berwick DM. Advanced access: reducing waiting and delays in primary care [J]. *J Am Med Assoc*, 2003, 289:1035–1040
 - 11 Gulliford MC. Availability of primary care doctors and population health in England: is there an association [J]. *J Public Health Med*, 2002, 24(4):252–254
 - 12 Liddy C, Singh J, Kelly R, *et al.* What is the impact of primary care model type on specialist referral rates? A cross – sectional study [J]. *BMC Fam Pract*, 2014, 15:22
 - 13 Lee MC. Integrated care and training in family practice in the 21st century: Taiwan as an example [J]. *Fam Med Community Health*, 2016, 4(1):57–59
 - 14 Starfield B. Comorbidity: implications for the importance of primary care in “case” management [J]. *Ann Fam Med*, 2003, 1(1):8–14
 - 15 贾明艳. 台湾地区住院医师培训知多少 [J]. *中国卫生人才*, 2013, 11:52–54
 - 16 李孟智. 台湾地区的全科(家庭)医学教育培训 [J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(2):218–223
 - 17 陈庆徐. 台湾家庭医学的发展与挑战 [J]. *中国全科医学*, 2016, 4:375–377
 - 18 徐德颖, 陈洁, 张东海, 等. 台湾家庭医学实地考察见闻 [J]. *继续医学教育*, 2017, 31(1):104–106
 - 19 戚玉勤. 台湾南桃园社区医疗群服务模式的经验和启示 [J]. *社区医学杂志*, 2017, 15(9):74–76
 - 20 Yan YH, Kung CM, Yeh HM. The impacts of the hierarchical medical system on national health insurance on the resident’s health seeking behavior in Taiwan: a case study on the policy to reduce hospital visits [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(17):E3167
 - 21 Chang RZ. Medical safety and quality seminar series:grading medical (Chinese) [J]. *Taiwan Med J*, 2017, 60:22–27
 - 22 赖仁淙, 黄彰璋. 台湾私人医疗体系 [J]. *中国医学文摘 – 耳鼻喉科学*, 2013, 28(4):181–183
- (收稿日期:2020–01–23)
(修回日期:2020–01–23)