

不同疗程布拉酵母菌散根除儿童幽门螺杆菌的疗效分析

房路路 沈栋林 常煜胤 李孜霖 王晓悦

摘要 **目的** 探讨不同疗程布拉酵母菌散联合三联疗法根除儿童幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)的疗效。**方法** 选取 2021 年 10 月~2022 年 6 月于徐州医科大学附属医院儿科就诊的 Hp 相关性胃炎初治患儿 135 例,根据随机数字表法分为 A、B、C 3 个组,每组各 45 例。A 组:三联疗法(奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林)治疗 14 天,B、C 组:在三联疗法基础上,分别从开始治疗的第 1 天起,加用布拉酵母菌散,疗程分别为 2 周和 4 周。记录治疗过程中的不良反应,疗程结束 4 周后观察血清胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I) 和胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II) 水平、临床疗效、Hp 根除率。**结果** 3 组治疗后血清 PG I、PG II 水平明显低于治疗前($P < 0.05$),B、C 组治疗后血清 PG I、PG II 水平低于 A 组($P < 0.05$),B 组治疗后血清 PG I、PG II 低于 C 组($P < 0.05$)。B 组(93.0%)、C 组(90.4%)临床有效率均高于 A 组(62.5%)($P < 0.05$)。B 组的临床有效率高于 C 组($P > 0.05$)。B 组、C 组 Hp 根除率明显高于 A 组($P < 0.05$),B 组的 Hp 根除率高于 C 组($P > 0.05$)。B 组和 C 组腹泻、食欲不振发生率低于 A 组($P < 0.05$);B 组腹泻、食欲不振发生率低于 C 组($P < 0.05$);3 组腹痛、恶心、呕吐发生率比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 2 周或 4 周布拉酵母菌散联合三联疗法均可有效调节 PG 水平,提高 Hp 根除率、降低不良反应发生率,建议推广应用 2 周为最佳疗程。

关键词 幽门螺杆菌 儿童 布拉酵母菌散 胃蛋白酶原

中图分类号 R725

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.11.034

Effect Analysis of Different Courses of Saccharomyces Boulardii Powder on Helicobacter Pylori Eradication in Children. FANG Lulu, SHEN Donglin, CHANG Yuyin, et al. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract Objective To investigate the efficacy of different courses of saccharomyces boulardii powder combined with triple therapy in eradicating helicobacter pylori (Hp) in children. **Methods** A total of 135 children with Hp-related gastritis who received initial treatment in the Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from October 2021 to June 2022 were selected and divided into three groups according to random number table method: group A, group B and group C, with 45 cases in each group. Group A: triple therapy (omeprazole + clarithromycin + amoxicillin) for 14 days; group B and group C: on the basis of triple therapy, saccharomyces boulardii powder was added from the first day of treatment for 2 weeks and 4 weeks, respectively. The adverse reactions during treatment were recorded, the levels of serum pepsinogen I (PG I) and pepsinogen II (PG II), clinical efficacy and Hp eradication rate were observed 4 weeks after the end of treatment. **Results** The levels of serum PG I and PG II in the three groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), the levels of serum PG I and PG II in group B and group C after treatment were lower than those in group A ($P < 0.05$), and the levels of serum PG I and PG II in group B were lower than those in group C after treatment ($P < 0.05$). The clinical effective rates of group B (93.0%) and group C (90.4%) were higher than those of group A (62.5%) ($P < 0.05$). The clinical effective rate of group B was higher than that of group C ($P > 0.05$). The Hp eradication rate of group B and group C was significantly higher than that of group A ($P < 0.05$), and the Hp eradication rate of group B was higher than that of group C ($P > 0.05$). The incidence of diarrhea and loss of appetite in group B and group C were lower than those in group A ($P < 0.05$); the incidence of diarrhea and loss of appetite in group B was lower than that in group C ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of abdominal pain, nausea and vomiting among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Saccharomyces boulardii decoction combined with triple therapy for 2 or 4 weeks can effectively regulate PG level, improve the eradication rate of Hp, and reduce the incidence of adverse reactions. It is suggested that 2 weeks is the best course of treatment.

Key words Helicobacter pylori; Children; Saccharomyces boulardii powder; Pepsinogen

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)是一种常见的胃肠道细菌菌株,以胃黏膜为天然定植部位。WHO将其列为I类致癌原,与不同程度的胃肠道疾病及胃外疾病有因果关系^[1]。目前,基于PPI的三联疗法被推荐作为一线根除治疗,随着耐药菌株的增加,使Hp根除率逐年下降。Meta分析结果显示,布拉酵母菌补充三联疗法治疗Hp可降低不良反应发生率,提高Hp根除率,但布拉酵母菌的疗程选择尚无相关推荐^[2]。本研究旨在评估不同疗程布拉酵母菌联合三联疗法根治Hp的疗效及选择合适的疗程,并观察血清胃蛋白酶原I(pepsinogen I, PG I)和胃蛋白酶原II(pepsinogen II, PG II)水平的变化。

对象与方法

1. 研究对象:选取2021年10月~2022年6月于徐州医科大学附属医院儿科确诊Hp相关性胃炎初治患儿作为研究对象。诊断标准参考《儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识》^[3]。纳入标准:①胃镜检查示慢性活动性胃炎或消化性溃疡者,且¹³C尿素呼气试验呈阳性;②近4周末进行抗Hp治疗;③患者年龄6~14岁。排除标准:①4周内使用过铋剂、抗菌药物及益生菌等;②合并肝、肾功能不全或胃部疾病史者;③对本研究药物过敏或使用禁忌者。共纳入患儿135例,根据随机数字表法分为A、B、C3组,每组各45例。本研究通过徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:XYFY2022-KL092-02),所有参与研究的患儿家属均签署知情同意书。

2. 治疗方案:(1)A组给予三联疗法:奥美拉唑肠溶胶囊(海南海灵化学制药有限公司,国药准字:H10920092),0.6~1.0mg/(kg·d),分2次(餐前口服);克拉霉素分散片(扬子江药业集团有限公司,国药准字:H19990375),15~20mg/(kg·d),分2次口服;阿莫西林胶囊(浙江金华康恩贝生物制药有限公司,国药准字:H33021381),50mg/(kg·d),分2次口服,共14天。(2)B组:在A组用药基础上,自服药第1天起加用布拉酵母菌散[亿活,法国百科达制药厂(BIICODEX),进口药品注册证号:S20150051],250毫克/次,2次/天,共14天(本品含活细胞,请勿与超过50℃的热水或冷冻的、含乙醇的饮料及食物同服)。(3)C组:在A组用药基础上,自服药第1天起加用布拉酵母菌散[亿活,法国百科达制药厂(BIICODEX),进口药品注册证号:S20150051],250毫克/次,2次/天,共28天。

3. 观察指标:采集各组患儿清晨空腹外周静脉血2ml,注入试管凝固后,室温2500r/min(离心半径10cm),离心10min,分离血清1.0~1.5ml,-80℃冰箱保存待检。采用荧光免疫层析法测定血清PG I和PG II水平,试剂盒购自必欧瀚生物技术(合肥)有限公司,操作步骤严格遵循试剂盒说明书执行。

4. 疗效判断:(1)临床疗效判定:治愈为临床症状与体征消失,胃镜检查溃疡消失或病灶炎性反应明显改善;显效为临床症状和体征较前明显减轻,溃疡面积缩小 $\geq 50\%$,病灶部位炎性反应较前有所改善;否则为无效。治疗总有效率(%)=(治愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[4]。(2)Hp根除率:治疗完成停药4周后,空腹行¹³C尿素呼气试验,阴性者视为Hp根除成功。Hp根除率(%)=根治人数/小组总人数 $\times 100\%$ 。(3)不良反应发生情况:每周电话随访2次,各组均随访至用药疗程结束,期间记录患者用药过程中的不良反应(腹泻、食欲不振、腹痛、恶心及呕吐)。用药期间出现原有消化道症状以外的其他症状或原有消化道症状加重,新出现的症状或加重的症状,即为药物的不良反应。

5. 统计学方法:应用SPSS 25.0统计学软件对数据进行统计分析。Hp根除率以意向性(intention-to-treat analysis, ITT分析)和符合方案数据分析(per-protocol analysis, PP)表示。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,3组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法并做Bonferroni校正;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,多组间比较采用 χ^2 检验,两两比较采用 χ^2 分割法检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:3组患儿在年龄、病程、性别、疾病诊断方面比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表1。

2. 血清PG I、PG II水平变化比较:135例入组患者中,共失访10例,其中按要求完成治疗并随访者共有125例,完成率为92.6%。3组治疗前血清PG I、PG II水平比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。3组治疗后血清PG I、PG II明显低于治疗前($P < 0.05$),B组、C组治疗后血清PG I、PG II均低于A组($P < 0.05$),B组治疗后血清PG I、PG II均低于C组($P < 0.05$),详见表2。

表 1 一般资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	n	年龄(岁)	病程(月)	男性	女性	浅表性胃炎	糜烂性胃炎	胃溃疡/十二指肠溃疡
A 组	45	9.64 ± 2.28	4.59 ± 2.14	23(51.1)	22(48.9)	26(57.8)	10(22.2)	9(20.0)
B 组	45	9.75 ± 2.15	4.68 ± 1.78	20(44.4)	25(55.6)	23(51.1)	11(24.4)	11(24.4)
C 组	45	9.95 ± 2.06	4.37 ± 1.64	24(53.3)	21(46.7)	25(55.6)	13(28.9)	7(15.6)
F/χ^2		0.245	0.330	0.770			1.490	
P		0.783	0.719	0.680			0.828	

表 2 血清 PG I、PG II 水平变化比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	PG I		PG II	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	40	178.57 ± 52.46	138.14 ± 35.03 *	28.94 ± 9.64	10.69 ± 2.97 *
B 组	43	174.58 ± 52.33	92.50 ± 30.73 *#	27.30 ± 8.85	6.88 ± 2.31 **
C 组	42	174.98 ± 51.93	119.70 ± 34.31 **# Δ	27.74 ± 7.73	8.65 ± 2.36 **# Δ
F		0.072	19.732	0.385	23.036
P		0.930	<0.001	0.681	<0.001

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$; 与 B 组比较, $\Delta P < 0.05$

3. 临床有效率比较: 3 组临床疗效比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 16.485, P = 0.002$); 其中 A 组与 B 组, A 组与 C 组比较, 差异均有统计学意义 (χ^2 分别为 11.654、9.313, P 分别为 0.003、0.009); B 组与 C

组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.183, P = 0.913$), 详见表 3。3~6 个月后复查胃镜, 胃黏膜炎性反应明显改善, 详见图 1。

表 3 临床有效率比较 [$n(\%)$]

组别	n	治愈	显效	无效	总有效率 (%)
A 组	40	12(30.0)	13(32.5)	15(37.5)	62.5
B 组	43	22(51.2)	18(41.9)	3(7.0)	93.0 *
C 组	42	21(50.0)	17(40.5)	4(9.5)	90.4 **

与 A 组比较, * $P < 0.05$, 与 B 组比较, # $P > 0.05$

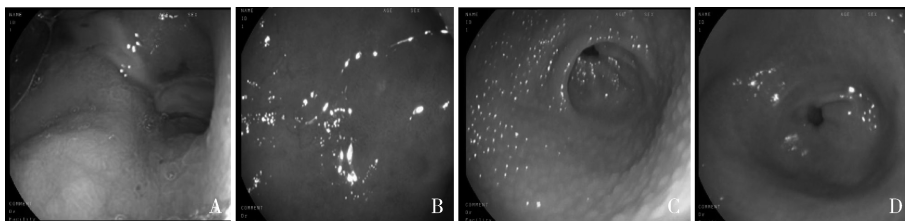


图 1 布拉酵母菌联合三联疗法根除儿童幽门螺杆菌胃镜下改变

A. 治疗前, 十二指肠球部深溃疡; B. 治疗后, 十二指肠球部霜斑样溃疡; C. 治疗前, 胃窦黏膜粗糙密集状隆起; D. 治疗后, 胃窦黏膜光滑

4. Hp 根除率比较: 按 ITT 分析, Hp 总根除率为 82.2% (111/135); 3 组 Hp 根除率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中 A 组与 B 组比较, A 组与 C 组比较, 差异均有统计学意义 (χ^2 分别为 8.073、6.429, P 分别为 0.004、0.011), B 组与 C 组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.123, P = 0.725$)。按 PP 分析, Hp 总根除率为 88.8% (111/125); 3 组 Hp 根除率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中 A 组与

B 组比较, A 组与 C 组比较, 差异均有统计学意义 (χ^2 分别为 6.938、6.717, P 分别为 0.008、0.010), B 组与 C 组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.001, P = 0.981$), 详见表 4。

5. 不良反应发生率比较: 主要不良反应为腹泻、食欲不振、腹痛、恶心及呕吐, 停药后症状均缓解或消失。3 组腹泻、食欲不振发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其 B 组与 C 组的腹泻、食欲不振发

表 4 Hp 根除率比较[$n(\%)$]

组别	失访(n)	完成(n)	根除成功(n)	Hp 根除率	
				ITT 分析	PP 分析
A 组	5	40	30	30(66.7)	30(75.0)
B 组	2	43	41	41(91.1)*	41(95.3)*
C 组	3	42	40	40(88.9)*#	40(95.2)*#
χ^2				11.250	11.264
P				0.004	0.004

按 ITT 及 PP 分析均显示,与 A 组比较,* $P < 0.05$;与 B 组比较,# $P > 0.05$

生率均低于 A 组,差异有统计学意义(χ^2 分别为 22.706、5.896、22.482、6.017, P 分别为 < 0.001 、0.015、 < 0.001 、0.014);B 组腹泻、食欲不振发生率低于 C 组,差异有统计学意义(χ^2 分别为 6.818、

6.139, P 分别为 0.009、0.013);3 组腹痛、恶心及呕吐发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 5。

表 5 不良反应发生率比较[$n(\%)$]

组别	n	腹泻	食欲不振	腹痛	恶心	呕吐
A 组	40	22(55.0)	27(67.5)	11(27.5)	9(22.5)	7(17.5)
B 组	43	3(7.0)*	7(16.3)*	8(18.6)	7(16.3)	5(11.6)
C 组	42	12(28.6)*#	17(40.5)*#	9(21.4)	7(16.7)	6(14.3)
χ^2		22.967	22.512	0.978	0.661	0.589
P		< 0.001	< 0.001	0.613	0.719	0.745

与 A 组比较,* $P < 0.05$;与 B 组比较,# $P < 0.05$

讨 论

Hp 感染是全球最常见的慢性细菌感染性疾病之一。据资料显示,全球约有 1/3 的儿童感染 Hp,其感染率为 4.9%~73.3%^[5]。我国儿童 Hp 总感染率为 29%,大多数感染的儿童无症状,长期感染可引起消化性溃疡、缺铁性贫血和慢性免疫性血小板减少性紫癜等^[6]。抗菌素耐药性、毒性和患者依从性问题导致 Hp 根除治疗的疗效已降至 90% 可接受水平以下。《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》指出,益生菌辅助根除 Hp 治疗可减轻胃肠道不良反应,但益生菌疗程方案的选择没有给出明确建议^[7]。研究发现,联合益生菌 2 周或 4 周 Hp 根除率均有所提高,但对于益生菌给药的最佳疗程尚无报道^[8,9]。本研究评价布拉酵母菌 2 周或 4 周的疗程联合三联疗法根除 Hp 的疗效及观察血清胃蛋白酶原的变化。

血清 PG 是胃部炎症的非侵入性标志物,可反映胃黏膜组织的功能和形态。主要分为 PG I 和 PG II,PG I 是反映胃泌酸腺细胞功能的指标,PG II 与胃底黏膜病变有关^[10]。Hp 感染可导致 PG 分泌增加,从而引起血清中 PG I、PG II 水平发生变化^[11]。彭卫斌等^[12]研究表明,联合益生菌疗法根治 Hp 可使血清 PG I 和 PG II 水平下降,有利于胃黏膜炎症的修复。本研究发现,联合布拉酵母菌 2 周和 4 周,治疗后 PG

I、PG II 较治疗前、三联疗法均明显下降,且 2 周 PG I、PG II 改善幅度显著优于 4 周,表明 2 周或 4 周的布拉酵母菌对 Hp 感染的 PG 均有明显调节作用,尤以 2 周下降程度较大。可能早期是根治治疗的关键时期,可抑制 Hp 的发生、发展,调节和抑制胃黏膜的免疫活性和炎症状态。早期疗效敏感,更有利于促进 PG I 和 PG II 的正常表达。本研究评估了治疗前、后胃镜下黏膜病变改善情况,结果显示,联用布拉酵母菌 2 周、4 周临床有效率均高于三联疗法,考虑联合布拉酵母菌可以调节促炎性细胞因子、缩小溃疡面积,有助于维持体内平衡和调节免疫反应。2 周或 4 周疗程在缓解临床症状及促进溃疡愈合方面效果大致相同,无明显差异。

布拉酵母菌是一种耐酸和对抗生素具有耐药性的非致病性真菌类酵母菌,易定植于胃肠道,不仅增强胃黏膜屏障,还可阻止 Hp 黏附。多项研究显示,布拉酵母菌具有提高 Hp 根除率,减少不良反应的作用,尤其在腹泻方面^[2,13,14]。与上述研究结果一致,本研究发现,联合布拉酵母菌 2 周和 4 周,其根除率较三联疗法均显著提高。联用布拉酵母菌 2 周和 4 周根除率差异无统计学意义,提示应用布拉酵母菌达到 2 周疗程后,再延长治疗时间对提高 Hp 根除率无明显作用。考虑布拉酵母菌通过产生抑制 Hp 的抗

菌物质,来减弱尿素酶活性、改变 Hp 形态及改善胃内微生态等途径,抑制 Hp 在胃黏膜定植。介于上述因素根除 Hp 能力有限,故延长疗程不足以进一步提高 Hp 根除率,但是否可以通过增加布拉酵母菌的给药剂量来提高 Hp 根除率,仍需未来深入探讨。本研究亦显示,加入布拉酵母菌 2 周或 4 周的不良反应发生率,较三联疗法均明显降低,主要表现在腹泻、食欲不振方面;其机制可能为布拉酵母菌的体积是细菌的 10 倍,能更好黏附细菌将其带出体外,还可以中和甚至降解细菌毒素,抑制致病菌繁殖,且 2 周较 4 周更能降低上述不良反应发生率^[15]。推测口服 2 周布拉酵母菌足以在肠道内稳定存在达到治疗剂量及疗程,更能发挥降低腹泻、食欲不振等不良反应的作用,延长疗程可能会降低患儿的依从性,不能显著增加疗效。

综上所述,在三联疗法基础上口服布拉酵母菌 2 周或 4 周,对根除 Hp 均具有积极作用。综合 PG 水平变化、不良反应发生率、患儿依从性及成本-效益比等方面考虑,2 周为最佳疗程。

参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(5): 289-303
- 2 Malfetheriner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of helicobacter pylori infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. Gut, 2017, 66(1): 6-30
- 3 中华医学会儿科学分会消化学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(7): 496-498
- 4 《中华消化杂志》编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016 年, 西安)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 508-513
- 5 Tang M, Chung H, Chan H, et al. Recent trends in the prevalence of

- helicobacter pylori in symptomatic children: a 12 - year retrospective study in a tertiary centre[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(2): 255-257
- 6 李兴川, 王海东, 张妮, 等. 中国儿童及青少年幽门螺杆菌感染流行病学调查的系统评价和 Meta 分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(10): 782-787
- 7 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2017, 22(6): 346-360
- 8 Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, et al. Efficacy of lactobacillus - supplemented triple therapy for helicobacter pylori infection in children: a Meta - analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Pediatr, 2019, 178(1): 7-16
- 9 Yu M, Zhang R, Ni P, et al. Efficacy of lactobacillus - supplemented triple therapy for H. pylori eradication: a Meta - analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223309
- 10 蒋卫民, 何向阳, 张莹, 等. 慢性胃病患者胃蛋白酶原 I、II 水平与幽门螺旋杆菌感染的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(14): 2722-2725, 2737
- 11 Okuda M, Lin Y, Mabe K, et al. Serum pepsinogen values in Japanese junior high school students with reference to helicobacter pylori infection[J]. J Epidemiol, 2020, 30(1): 30-36
- 12 彭卫斌, 叶东雯, 黄晓雯, 等. 联合益生菌根除幽门螺杆菌对胃蛋白酶原、胃泌素-17 的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(12): 1546-1550
- 13 梅昭均, 李丹丹, 罗再春, 等. 布拉酵母菌补充三联疗法根除儿童幽门螺杆菌的疗效: 随机对照试验的 Meta 分析[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(2): 161-165
- 14 Zhou BG, Chen LX, Li B, et al. Saccharomyces boulardii as an adjuvant therapy for helicobacter pylori eradication: a systematic review and Meta - analysis with trial sequential analysis[J]. Helicobacter, 2019, 24(5): e12651
- 15 王威, 李金平, 赵宗禹. 布拉氏酵母菌在治疗幽门螺杆菌感染中的应用现状[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(7): 638-641

(收稿日期: 2022-09-14)

(修回日期: 2022-11-17)

(上接第 174 页)

- 11 Xie G, Wang X, Huang F, et al. Dysregulated hepatic bile acids collaboratively promote liver carcinogenesis[J]. Int J Cancer, 2016, 139(8): 1764-1775
- 12 Nimer N, Choucair I, Wang Z, et al. Bile acids profile, histopathological indices and genetic variants for non - alcoholic fatty liver disease progression[J]. Metabolism, 2021, 116: 154457
- 13 朱悦, 钱晓寒, 季国忠, 等. 血清胆汁酸谱在非酒精性脂肪性肝病患者的表达及意义[J]. 肝脏, 2021, 26(11): 1279-1282
- 14 易佳音, 张淑凤, 冯慧芬, 等. 血清胆汁酸谱系测定在肝硬化诊断中的应用价值[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2019, 54(6): 922-926
- 15 鲁旭, 韩涛, 田箴, 等. 肠道菌群和胆汁酸代谢对非酒精性脂肪性

- 肝病发生发展的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 11: 1225-1228
- 16 Chávez - Talavera O, Haas J, Grzych G, et al. Bile acid alterations in nonalcoholic fatty liver disease, obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: what do the human studies tell? [J]. Curr Opin Lipidol, 2019, 30(3): 244-254
- 17 Nakade Y, Kitano R, Sakamoto K, et al. Characteristics of bile acid composition in high fat diet - induced nonalcoholic fatty liver disease in obese diabetic rats[J]. PLoS One, 2021, 16(2): e0247303
- 18 Harnisch LO, Moerer O. The specific bile acid profile of shock: a hypothesis generating appraisal of the literature[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 3844

(收稿日期: 2022-06-10)

(修回日期: 2022-09-25)