

肝性脑病肠道微生物和宿主代谢的研究现状

燕宇婷, 王琦

山西医科大学第二医院消化科, 山西 太原 030001

摘要: 肝性脑病(HE)是终末期肝病发展过程中常见的一种代谢性神经精神异常综合征,发病率和死亡率高。肠道微生物作为体内最复杂和种群最丰富的器官系统,具有合成释放多种化合物的能力,这些化合物在调节远端器官活动中起重要作用。随着微生物学的发展,多项证据表明 HE 的发病机制与肠道微生物及其代谢产物如短链脂肪酸、胆汁酸、脂类等有关。因此,具有调节肠道微生态失衡作用的益生菌制剂在治疗和改善 HE 上备受关注。本文将详细研究肠道微生物群和宿主代谢在 HE 发生发展中的作用,并探讨益生菌通过调节肠道菌群干预 HE 的效果,以期为今后临床防治提供有用信息。

关键词: 肝性脑病; 肠道微生物; 宿主代谢; 益生菌

中图分类号: R 747.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1125-04

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种由于急、慢性肝功能严重障碍或门静脉-体循环分流异常所致的,以代谢紊乱为基础的、轻重程度不同的神经精神异常综合征^[1]。数据表明,60%~80%的肝硬化患者在临床中会发生肝性脑病,而且显性 HE 预后不良,1 年生存率为 20%~42%,3 年生存率为 15%~23%^[2]。肠道微生物作为一个复杂的器官系统^[3],由 10~100 万亿个细菌、真菌和病毒组成,在健康状态下,与宿主保持稳态共生的关系,有助于帮助合成、吸收人体所需的营养、维护神经系统的稳定性和增强免疫功能^[4]。研究表明,在肝硬化和全身炎症背景下,肠道微生态失衡、小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth, SIBO)、肠黏膜屏障受损及发生细菌移位(bacterial translocation, BT)等综合作用可使循环系统血氨、内毒素及炎症因子水平升高,导致血脑屏障破坏、星形胶质细胞肿胀、脑水肿及代谢紊乱,从而诱发 HE^[5]。

1 肠道微生态失衡在肝性脑病中的作用

肝脏超过 70% 的血液都由肠道通过门静脉输送,同时肠道菌群及其成分和代谢产物,以及营养物质和其他信号分子也不断通过门静脉循环、肠系膜淋巴系统传递到肝脏^[6]。近年来通过使用非培养依赖性技术(如 16S rRNA 测序及宏基因组分析)将微生物群落的组分和功能进行量化,发现了不同条件对微生物群落的影响,对肠道菌群在健康和疾病中作用的了解显著增加^[7]。目前认为肠道菌群比例失调、肠黏膜屏障受损进而导致细菌移位、内毒素血症及全身或局部炎症反应等是 HE 发生、发展的重要因素,但肠道微生态作用的相关病理机制尚未完全清楚。

1.1 肠道菌群失调与肝性脑病 菌群失调是指机体某部位各菌种间的比例发生较大幅度变化而超出正常幅度的状态。Bajaj 等^[8]提出用肝硬化失调率(cirrhosis dysbiosis ratio, CDR)

即本地有益菌(如瘤胃菌科、毛螺菌科)和非本地致病菌(如葡萄球菌、肠杆菌科)的比值,来描述伴随肝硬化进展而来的肠道菌群变化,该指数降低表示发生肠道菌群失调。研究发现不同肝硬化分期 CDR 有显著差异,与健康对照组(2.05)相比,肝硬化代偿期(0.89)和失代偿期(0.66)患者该值降低更明显,表明肠道出现严重菌群失调^[9]。Chen 等^[9]第一次利用 16S rRNA V3 区的焦磷酸测序和实时定量聚合酶链反应(PCR)对肝硬化患者粪便微生物进行鉴定发现,从门水平看,肝硬化患者肠道拟杆菌门丰度减少,而变形菌门、梭杆菌门丰度则有所增加,从科水平看,以肠杆菌科、韦荣球菌科和链球菌科增多为主。由此可知肝硬化、HE 患者的肠道菌群比例均发生不同程度失调,且主要表现为专性厌氧菌丰度降低,而需氧菌及兼性厌氧菌丰度相对增高。Ahluwalia 等^[10]通过对受试者进行认知测试、脑磁共振波谱法(MRS)评估脑星形胶质细胞以及粪便微生物群分析发现,与健康对照组和不合并 HE 的肝硬化组相比,HE 组认知功能受损及微生态失调更严重,其中 HE 组葡萄球菌科、肠球菌科、卟啉单胞菌科和乳酸菌科的相对丰度较高。值得注意的是,研究发现特定的微生物分类群(如阿尔杯菌科、卟啉菌科、肠杆菌科)与高血氨相关脑星形胶质细胞和认知障碍有关^[11],首次证明了肠道微生物类群变化与 HE 患者大脑中特定神经元和星形胶质细胞改变之间的相关性。多年来利福昔明在临床被广泛应用于 HE 的治疗,可以有效降低 HE 患者血氨、改善精神症状、降低死亡率,与其对肠道微生物区系的直接影响有关,主要表现为肠道中乳酸杆菌和双歧杆菌浓度增加,变形杆菌浓度减少^[12]。因此,笔者认为肝硬化、HE 和肠道微生物群比例失调之间存在明确关联。

1.2 肠黏膜屏障功能与肝性脑病 肠道微生物群在维持肠道屏障功能方面也起着基础性作用。肝硬化时肠道菌群失调表现为原来的优势菌生长被抑制,而内源性或外源性致病菌大量增殖,直接导致黏膜屏障受损,细菌及其有毒代谢产物

(如内毒素、细菌 DNA)从肠道迁移到肠系膜淋巴结或其他器官,导致肠源性内毒素血症,这一过程称为细菌移位^[13]。研究发现对肝硬化大鼠进行益生菌干预后血清内毒素、细菌移位和肠黏膜超微结构破坏减少,表明菌群失调所致肠黏膜机械屏障破坏是肝硬化进展重要原因,这与异常增殖的致病菌破坏肠黏膜上皮紧密连接(TJ)蛋白有关^[14]。肠上皮 TJ 由多种 TJ 蛋白组成,包括 ZO-1 和 occludin,是维持和调节黏膜屏障的主要结构,可以避免肠腔内抗原和致病微生物进入。进一步研究发现益生菌可以改善肠上皮细胞绒毛形态、杯状细胞数、线粒体结构和增加紧密连接蛋白表达来维持肠黏膜机械结构的完整性,还能通过抑制肠上皮细胞核因子 κ B 途径的激活,或产生抑菌物质,诱导肠上皮细胞产生热休克蛋白,降低干扰素、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-1 等促炎因子的分泌和表达,增强肠上皮细胞免疫功能^[15-16]。此外还发现双歧杆菌数量与分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 水平密切相关,而 sIgA 是肠黏膜免疫屏障的重要标志,作为肠道第一道防线在防止致病菌定殖、抑制抗原吸收方面起着至关重要的作用^[17]。而肠道厌氧菌分解淀粉释放出短链脂肪酸(SCFAs),如丁酸是肠黏膜细胞维持肠道完整性和增强屏障功能的重要能量来源^[18]。这些证据表明菌群失调使肠黏膜生物、化学、机械及免疫屏障受损,可能是 HE 发生发展的关键环节。

1.3 血氨与肝性脑病 肠黏膜屏障受损后,血氨和内毒素等有毒代谢产物迁移到肠腔以外的位置,引起高氨血症、内毒素血症,其中血氨是 HE 致病的最重要神经毒素,胃肠道是它的主要来源^[19],肠道中产脲酶细菌降解胺、氨基酸、嘌呤和尿素是 HE 患者高氨血症发生的主要原因,这些细菌多为革兰氏阴性肠杆菌,也可能是厌氧菌或革兰氏阳性菌,如结肠型细菌包括梭杆菌、产碱杆菌、链球菌、韦荣球菌等可以催化尿素产生氨^[20],氨通过改变细胞神经传递和代谢功能,引起脑水肿和星形胶质细胞肿胀,是肝硬化发展为 HE 的共同特征^[21-22]。研究发现,轻微 HE(MHE)和肝硬化患者肠道中的链球菌及韦荣氏球菌过度生长,说明这些细菌的脲酶活性可能直接导致氨的产生增加^[23]。生理状态下,肝脏可以清除几乎所有的门静脉血氨,将其转化为谷氨酰胺并防止其进入体循环,这也是维持体内氨稳态的主要途径。在肝衰竭的情况下,肝功能受损和门脉血液分流使氨产生和清除的生理平衡在多个水平上被破坏,导致高氨血症。Zhang 等^[24]对 60 名肝硬化患者进行葡萄糖氢呼气试验,发现在肝硬化合并 MHE 患者(65.4%)中 SIBO 发生率远高于非 MHE 者(8.8%),而且 MHE 患者血浆氨含量更高,表明 MHE 患者高氨血症与 SIBO 有关。此外由于 HE 患者口盲转运时间(orocecal transit time, OCTT)延迟与 SIBO 互为因果,进一步导致肠道蠕动减慢,促进致病菌生长和肠道氨的吸收^[25]。

1.4 炎症与肝性脑病 肠道菌群的多样化和复杂化是肠道黏膜先天和适应性免疫系统发展和调节的核心,有助于抵御病原菌入侵。正常肝脏含有大量的常驻免疫细胞,包括巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞、自然杀伤细胞,与其他非实质细胞如内皮细胞和星状细胞共同作用,可以最先作出系统性炎症反应抵御肠源性细菌、细菌致病相关分子模式(pathogen-

associated molecular patterns, PAMPs)^[26]。有证据表明,系统性炎症可引起肝硬化患者 HE 症状的发展和恶化^[27]。在肝硬化背景下,细菌移位、肠黏膜通透性增大进而导致内毒素血症,内毒素通过 Toll 样受体(TLR)激活肝巨噬细胞,诱导炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 产生,这些细胞因子触发嗜中性粒细胞和单核细胞向肝脏迁移,最终导致肝损伤和全身炎症,进一步使免疫功能紊乱,诱发 HE 的发展^[28]。Vairappan 等^[29]利用 CCl₄ 诱导的小鼠肝硬化模型,初步探讨了神经元 TJ 蛋白表达与炎症、高氨血症的关系,发现肝硬化组小鼠血氨、肝生化指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、促炎细胞因子(TNF- α 和 IL-1 β)及组织氧化应激和炎症标志物核因子(NF)- κ B、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)水平均明显高于健康对照组小鼠($P < 0.05$),同时 TJ 蛋白(如 ZO-1、Claudin 5 和 occludin)表达也明显降低($P < 0.05$),TJ 蛋白是保持血脑屏障完整性的重要组成,揭示全身炎症和高氨血症在肝硬化发病机制中起协同作用,并与血脑屏障破坏和 HE 发展有关,然而炎症引起脑水肿和 HE 的确切机制尚不清楚。

2 肝性脑病与肠道微生态和宿主代谢

肠道微生物利用宿主摄入的饮食成分(如碳水化合物、蛋白质和脂肪)和宿主来源的成分(包括脱落上皮细胞和黏液)为自身生长过程供能,并产生影响机体健康和疾病风险的各种代谢产物^[18]。因此评价肠道微生物-肝代谢网络将有望成为 HE 患者防治的新思路。采用气相色谱质谱法、质子核磁共振法和液相色谱质谱法等检测粪便、尿液、血浆和唾液等样品中的代谢物,是目前揭示肠道微生态与 HE 代谢之间的关系的主要方法。

肠道厌氧菌利用难以消化的淀粉释放出短链脂肪酸(SCFAs),即乙酸、丙酸和丁酸,其中丁酸是维持肠黏膜屏障结构和功能完整性的重要成分^[18]。MHE 患者接受益生菌治疗后临床症状和生活质量得到明显改善,双歧杆菌等有益菌显著增加,这些有益菌产生大量代谢产物,主要是短链脂肪酸,可以促进黏蛋白、肠上皮细胞防御素和 TJ 相关蛋白的表达,使肠道通透性指标(内毒素、D-乳酸)及黏膜损伤指标(DAO)均明显改善,表明这些细菌代谢产物在维持肠黏膜屏障功能方面起着重要作用^[30]。另有研究证实,促进产丁酸细菌生长(如厚壁菌门中的柔嫩梭菌)可以维持肠道完整性,从而减轻宿主全身炎症反应,产生有益的免疫防御反应^[31]。这可能与丁酸可以刺激上皮细胞分泌黏液和 TJ 蛋白的重排,活化调节性 T 细胞、增加组蛋白的乙酰化,降低 NF- κ B 的活化有关^[32]。通过对正常肝、肝纤维化和肝硬化患者粪便微生物、代谢产物的测定,我们发现磷脂、游离脂肪酸、二十碳五烯酸(EPA)、EPA/花生四烯酸(AA)、AA 和二十二碳六烯酸(DHA)的水平与双歧杆菌、类杆菌、乳杆菌、肠球菌、肠杆菌和念珠菌群呈显著正相关,且三组之间的相关性表现不同,提示慢性肝病本身对肠道菌群的脂肪酸代谢也有影响^[33]。

生理情况下,由于胆汁酸的肠肝循环,外周循环只存在少量胆汁酸(Bile Acids, BAs),在肝损伤过程中,胆汁酸从肠道再吸收增加,而在循环中大量积累^[34-35]。笔者推测循环中胆

汁酸的积累可能有助于 HE 的发展,但其机制尚不清楚。研究发现血清胆汁酸可以进入大脑,并通过激活法尼酯 X 受体 (FXR),促进与 HE 相关的神经功能衰退。此外肠道胆汁酸再吸收增加使小肠 pH 升高,铵离子转化为神经毒性氨,更容易扩散到血液和大脑,导致胆汁酸和氨在大脑中积累进而出现脑损伤和功能障碍^[36]。钠依赖的 BAs 转运体 (ASBT) 在 HE 患者中表达上调可能是肠细胞胆汁酸再吸收增加的原因^[37]。Xie 等^[37]通过建立 HE 小鼠模型,并使用 ASBT 激动剂和拮抗剂分别增加或抑制回肠远端 BAs 的再摄取,发现 ASBT 基因表达和血、肝、脑中胆汁酸含量显著升高,且抑制 ASBT 可以明显阻断 BAs 再吸收,降低 BAs 的浓度、减轻肝脏和脑损伤。因此,靶向 ASBT 可能成为治疗 HE 的一种新方法。而另有研究发现特异性胆汁酸可作为配体激活或抑制宿主受体,如 FXR、孕烷 X 受体、维生素 D 受体,这些受体表达于各种肠上皮细胞、肝脏和脂肪组织,胆汁酸激活这些受体的异常则会导致脂肪生成、糖异生、能量消耗和胰岛素敏感性的改变,这可能与 HE 患者营养不良风险有关^[38]。此外肠道微生物会因饮食不同有很大差异,如富含蛋白质饮食使拟杆菌增多,富含纤维的饮食中,普雷沃菌是增加的^[39],这些发现在今后的研究中具有重要意义。

3 结 语

无论是从分子生物学、动物模型还是临床研究的角度,都发现 HE 患者的肠道菌群成分和分布发生改变,肠道微生物群产生的多种化合物在调节肝脏活动中起着重要作用。目前临床针对 HE 主要治疗方法是以减少肠道细菌产生和降低血氨为目标。中国共识和欧美实践指南推荐乳果糖为治疗和预防 HE 的一线药物,但长期应用乳果糖引起腹泻等不良反应导致其临床使用局限性^[40]。益生菌制剂可有效调节 HE 患者肠道菌群中有益菌与有害菌之间的平衡,已成为治疗 HE 的辅助疗法之一。大量研究发现,益生菌治疗对降低内毒素和血清氨含量、改善 MHE 和防止肝硬化患者的显性 HE 发展都是有效的,且与乳果糖疗效相当,因此对于一些乳果糖不耐受患者,益生菌更是一个可行的选择^[41-42]。然而上述大多数研究都是短期治疗试验,并不能反映长期治疗的益处,因此其临床疗效也无法准确估计。另外研究中对益生菌的种类和剂量并没有具体统一的标准,尚不确定何种治疗方案包括菌种、剂量及干预时间等是合理有效的。鉴于肠道微生物群在不同人群中存在多样性,为了进一步探究发病机制并制定相应治疗策略,还需要更多进行临床试验。

参 考 文 献

[1] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)[J]. 中华消化杂志,2013,33(9):581-592.

[2] Cui YP, Guan S, Ding J, et al. Establishment and evaluation of a model for predicting 3-month mortality in Chinese patients with hepatic encephalopathy[J]. *Metab Brain Dis*,2019,34(1):213-221.

[3] Pevsner-Fischer M, Tuganbaev T, Meijer M, et al. Role of the micro-

biome in non-gastrointestinal cancers[J]. *World J Clin Oncol*,2016,7(2):200-213.

[4] Citi S. Intestinal barriers protect against disease[J]. *Science*,2018,359(6380):1097-1098.

[5] Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJ. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects[J]. *Hepat Med*,2018,10:1-11.

[6] Del Chierico F, Gnani D, Vernocchi P, et al. Meta-omic platforms to assist in the understanding of NAFLD gut microbiota alterations: tools and applications[J]. *Int J Mol Sci*,2014,15(1):684-711.

[7] Rivera-Pinto J, Egozcue JJ, Pawlowsky-Glahn V, et al. Balances: a new perspective for microbiome analysis[J]. *mSystems*,2018,3(4):e00053-e00018.

[8] Bajaj JS. The role of microbiota in hepatic encephalopathy[J]. *Gut Microbes*,2014,5(3):397-403.

[9] Chen YF, Yang FL, Lu HF, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*,2011,54(2):562-572.

[10] Ahluwalia V, Betrapally NS, Hylemon PB, et al. Impaired gut-liver-brain axis in patients with cirrhosis[J]. *Sci Rep*,2016,6:26800.

[11] Ferenci P. Hepatic encephalopathy[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*,2017,5(2):138-147.

[12] Bajaj JS, Barbara G, DuPont HL, et al. New concepts on intestinal microbiota and the role of the non-absorbable antibiotics with special reference to rifaximin in digestive diseases[J]. *Dig Liver Dis*,2018,50(8):741-749.

[13] Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, et al. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis[J]. *Ann Gastroenterol*,2017,30(5):486-497.

[14] Shi D, Lv L, Fang DQ, et al. Administration of *Lactobacillus salivarius* LI01 or *Pediococcus pentosaceus* LI05 prevents CCl4-induced liver cirrhosis by protecting the intestinal barrier in rats[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):6927.

[15] Du W, Xu H, Mei X, et al. Probiotic *Bacillus* enhance the intestinal epithelial cell barrier and immune function of piglets[J]. *Benef Microbes*,2018,9(5):743-754.

[16] Wen JB, Zhu FQ, Chen WG, et al. Oxymatrine improves intestinal epithelial barrier function involving NF-KB-mediated signaling pathway in CCl4-induced cirrhotic rats[J]. *PLoS One*,2014,9(8):e106082.

[17] Khanna K, Mishra KP, Chanda S, et al. Effects of acute exposure to hypobaric hypoxia on mucosal barrier injury and the gastrointestinal immune axis in rats[J]. *High Alt Med Biol*,2019,20(1):35-44.

[18] Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy[J]. *PLoS One*,2013,8(4):e60042.

[19] Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation[J]. *J Clin Exp Hepatol*,2015,5(Suppl 1):S7-S20.

[20] Sawhney R, Jalan R. Liver: the gut is a key target of therapy in hepatic encephalopathy[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2015,12(1):7-8.

[21] Tsai CY, Su CH, Chan JY, et al. Nitrosative stress-induced disruption of baroreflex neural circuits in a rat model of hepatic encephalopathy: A DTI study[J]. *Sci Rep*,2017,7:40111.

- [22] Guo RM, Li QL, Zhong LR, et al. Brain MRI findings in acute hepatic encephalopathy in liver transplant recipients [J]. *Acta Neurol Belg*, 2018, 118(2):251-258.
- [23] Wang QQ, Wang B, Saxena V, et al. The gut-liver axis: impact of a mouse model of small-bowel bacterial overgrowth [J]. *J Surg Res*, 2018, 221:246-256.
- [24] Zhang YY, Feng YK, Cao B, et al. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis [J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(3):592-596.
- [25] Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy [J]. *Hepatol Int*, 2013, 7(1):268.
- [26] Nemeth E, Baird AW, O'Farrelly C. Microanatomy of the liver immune system [J]. *Semin Immunopathol*, 2009, 31(3):333-343.
- [27] Dhanda S, Gupta S, Halder A, et al. Systemic inflammation without gliosis mediates cognitive deficits through impaired BDNF expression in bile duct ligation model of hepatic encephalopathy [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70:214-232.
- [28] Tranah TH, Vijay GK, Ryan JM, et al. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy [J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(1):1-5.
- [29] Vairappan B, Sundhar M, Srinivas BH. Resveratrol restores neuronal tight junction proteins through correction of ammonia and inflammation in CCl₄-induced cirrhotic mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2018 Oct 30. [Epub ahead of print].
- [30] Xia XX, Chen J, Xia JY, et al. Role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with HBV-induced liver cirrhosis [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(9):3596-3604.
- [31] Duan YF, Wang Y, Dong HB, et al. Changes in the intestine microbial, digestive, and immune-related genes of *Litopenaeus Vannamei* in response to dietary probiotic *Clostridium Butyricum* supplementation [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:2191.
- [32] Silva JPB, Navegantes-Lima KC, Oliveira ALB, et al. Protective mechanisms of butyrate on inflammatory bowel disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(35):4154-4166.
- [33] Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y, et al. Analysis of fecal microbiota, organic acids and plasma lipids in hepatic cancer patients with or without liver cirrhosis [J]. *Clinical Nutrition*, 2013, 32(3):444-451.
- [34] Hegyi P, Maléth J, Walters JR, et al. Guts and gall: bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4):1983-2023.
- [35] Chen JZ, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):2713-2720.
- [36] McMillin M, Frampton G, Quinn M, et al. Bile acid signaling is involved in the neurological decline in a murine model of acute liver failure [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(2):312-323.
- [37] Xie GX, Wang XN, Jiang RQ, et al. Dysregulated bile acid signaling contributes to the neurological impairment in murine models of acute and chronic liver failure [J]. *E Bio Medicine*, 2018, 37:294-306.
- [38] Massafra V, Pellicciari R, Gioiello A, et al. Progress and challenges of selective Farnesoid X Receptor modulation [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 191:162-177.
- [39] Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, et al. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases [J]. *Diabetes*, 2013, 62(10):3341-3349.
- [40] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease; 2014 practice guideline by the american association for the study of liver diseases and the european association for the study of the liver [J]. *Hepatology*, 2014, 60(2):715-735.
- [41] Cao Q, Yu CB, Yang SG, et al. Effect of probiotic treatment on cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis [J]. *HBPD INT*, 2018, 17(1):9-16.
- [42] Cai XJ, Wang L, Hu CM. Efficacy of different drugs in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a network meta-analysis involving 826 patients based on 10 randomized controlled trials [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10):8336-8345.

收稿日期:2018-12-31 编辑:王国品

(上接第 1124 页)

- [34] 刘磊, 沈素朋, 邝钢, 等. MiR-4659b 和长链非编码 RNA XLOC008370 在食管鳞癌中的表达及临床意义 [J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(5):400-404.
- [35] 赵志平, 李健, 王云超, 等. lncRNA LOC100506123 对胰腺癌细胞增殖及迁移的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(9):840-845.
- [36] 张小路, 杜梅红. lncRNA MALAT1 调控 miR-204 表达影响胰腺癌细胞的生物学行为 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(1):79-84.
- [37] 邢宏松, 江帆, 吴国俊, 等. 长链非编码 RNA BCAR4 对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响及机制 [J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3):328-334.
- [38] Li DG, Qian XW, Xu P, et al. Identification of lncRNAs and their functional network associated with chemoresistance in SW1990/GZ pancreatic cancer cells by RNA sequencing [J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(10):839-849.
- [39] Zhang C, Li JY, Tian FZ, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes growth and metastasis of cholangiocarcinoma cells [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(6):879-888.
- [40] Li Y, Cai Q, Li WH, et al. Long non-coding RNA EPIC1 promotes cholangiocarcinoma cell growth [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4):654-659.
- [41] Xu Y, Wang ZD, Jiang XM, et al. Overexpression of long noncoding RNA H19 indicates a poor prognosis for cholangiocarcinoma and promotes cell migration and invasion by affecting epithelial-mesenchymal transition [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92:17-23.

收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-01-15 编辑:王国品