

• 论 著 •

肝硬化失代偿期患者病因及分级与小肠细菌过度生长的关系研究

范训刚¹, 谢雄娥¹, 周艳华¹, 柴新群²

1. 洪湖市中医院普外科, 湖北洪湖 433200; 2. 华中科技大学同济医学院

附属协和医院普外科, 湖北武汉 430022

摘要: **目的** 研究肝硬化失代偿期患者肝硬化病因及肝硬化分级与小肠细菌过度生长的关系。 **方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月洪湖市中医院收治的 178 例肝硬化失代偿期患者(Child-Pugh 分级 B 级 98 例, C 级 80 例)作为观察组, 120 例肝纤维化患者作为肝纤维化组, 另选择同期 50 例体检健康者作为对照组。将观察组分为小肠细菌过度生长阳性组与阴性组。采用乳果糖氢呼气试验(LHBT)检测被研究者小肠细菌过度生长情况, 分析肝硬化失代偿期患者肝硬化病因及肝硬化分级与小肠细菌过度生长的关系。 **结果** 观察组小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值均高于肝纤维化组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肝纤维化组小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Child-Pugh 分级 C 级肝硬化患者小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值均高于 B 级患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。K-M 生存曲线结果显示, 小肠细菌过度生长阳性组患者 3 年生存率为 40.5%, 小肠细菌过度生长阴性组患者 3 年生存率为 79.8%, 两组生存情况差异有统计意义($\chi^2 = 3.146, P = 0.016$)。受试者工作特征曲线分析结果显示, LHBT 集值超过 101 ppm 时, 其诊断肝硬化失代偿期的价值最高, 曲线下面积为 0.76(95%CI=0.704~0.826), 诊断灵敏度、特异度分别为 89.9%和 65.8%。 **结论** 肝硬化失代偿期患者小肠细菌过度生长发生率高, 且随着肝功能分级的升高, 小肠细菌过度生长发生风险升高。小肠细菌过度生长可能促进肝硬化失代偿期病情发展。

关键词: 肝硬化失代偿期; 肝硬化分级; 小肠细菌过度生长

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.09.019

中图法分类号:R657.3

文章编号:1673-4130(2021)09-1105-05

文献标志码:A

Relationship between etiology and classification of decompensated cirrhosis and small intestinal bacterial overgrowth

FAN Xungang¹, XIE Xionge¹, ZHOU Yanhua¹, CHAI Xinqun²

1. Department of General Surgery, Honghu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Honghu, Hubei 433200, China; 2. Department of General Surgery, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China

Abstract: **Objective** To study the relationship between the etiology and classification of liver cirrhosis and small intestinal bacterial overgrowth in patients with decompensated cirrhosis. **Methods** Totally 178 patients with decompensated cirrhosis [Child-Pugh grade B (98 cases) and grade C (80 cases)] received from January 2018 to January 2019 were selected as observation group, 120 patients with liver fibrosis as liver fibrosis group and 50 healthy people were selected as control group. The observation group was divided into positive small intestinal bacterial overgrowth group and negative small intestinal bacterial overgrowth group. Lactulose hydrogen breath test (LHBT) was used to detect the bacterial overgrowth in the small intestine of the subjects, the relationship between the etiology and classification of liver cirrhosis and small intestinal bacterial overgrowth in patients with decompensated cirrhosis was analyzed. **Results** The positive rates of small intestinal bacterial overgrowth and the LHBT concentration values in the observation group were significantly higher than those in the liver fibrosis group ($P < 0.05$); the positive rate of small intestinal bacterial overgrowth and LHBT concentration in liver fibrosis group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The positive rate of small intestinal bacterial overgrowth and LHBT concentration in Child-Pugh grade C cir-

作者简介: 范训刚, 男, 主治医师, 主要从事普外科研究。

本文引用格式: 范训刚, 谢雄娥, 周艳华, 等. 肝硬化失代偿期患者病因及分级与小肠细菌过度生长的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(9): 1105-1108.

rhosis patients were significantly higher than those in Child-Pugh B grade cirrhosis patients ($P < 0.05$). The results of K-M survival curve showed that the 3-year survival rate of patients with positive small intestinal bacterial overgrowth was 40.5%, and that of patients with negative small intestinal bacterial overgrowth was 79.8%, there was significant difference between the two groups ($\chi^2 = 3.146, P = 0.016$). The analysis of receiver operating characteristic curve showed that LHBT had the highest value in the diagnosis of liver cirrhosis when the set value of LHBT exceeded 101 ppm, the area under the curve was 0.76 (95% CI = 0.704–0.826), the sensitivity and specificity were 89.9% and 65.8% respectively. **Conclusion** The incidence of small intestinal bacterial overgrowth is high in patients with decompensated cirrhosis, and the risk of intestinal bacterial overgrowth increases with the increase of liver function grade. Small intestinal bacterial overgrowth may promote the development of decompensated cirrhosis.

Key words: decompensated cirrhosis; cirrhosis; cirrhosis grade; small intestine bacterial overgrowth

肝硬化失代偿期是指 Child-Pugh 分级为 B 级或 C 级的肝硬化,肝硬化失代偿期患者肝功能严重受损,肝硬化时,患者胆汁酸分泌量减少,肠道蠕动减慢,胃肠黏膜屏障受损,导致病菌更容易从结肠定植于小肠或十二指肠内,造成小肠细菌数量增加,细菌种类改变,引起小肠细菌过度生长^[1]。小肠细菌过度生长的发生可能反过来加速肝硬化病程^[2]。本文主要探讨肝硬化失代偿期患者肝硬化病因、肝硬化分级与小肠细菌过度生长的关系,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月洪湖市中医医院收治的 178 例肝硬化失代偿期患者作为观察组,120 例肝纤维化患者作为肝纤维化组,另选择同期 50 例体检健康者作为对照组。肝硬化诊断标准:参照《病毒性肝炎防治方案》^[3]中肝硬化相关诊断标准,结合患者病史、临床表现、影像学诊断及实验室检查确诊。肝纤维化诊断标准:患者具有乙型肝炎病史或乙型肝炎病毒感染史,实验室检查提示肝功能基本正常[转氨酶 ≤ 80 U/L,血清总胆红素 ≤ 34.2 $\mu\text{mol/L}$,清蛋白(ALB)/球蛋白 ≥ 1];乙型肝炎表面抗原阳性;Child-Pugh 分级 A 级;肝脏 B 超及 CT 检查无明显异常;病理组织学检查提示肝内纤维化组织增生,但无假小叶形成。肝硬化分级:参照 Child-Pugh 分级标准,观察组患者均为 Child-Pugh 分级 B、C 级患者,处于肝硬化失代偿期。纳入标准:被研究者参与研究前 4 周内未使用抗菌药物、微生态制剂、胃肠动力药物、免疫抑制剂;近 3 d 内未使用乳果糖及清肠药物;近 4 周内未出现胃肠道出血、脓毒症及肝性脑病。排除标准:既往胃肠道或腹腔外科手术史;合并恶性肿瘤;妊娠及哺乳期妇女。

观察组男 111 例,女 67 例;年龄 52~71 岁,平均 (64.15 $\pm$ 5.35) 岁;Child-Pugh 分级 B 级 98 例, C 级 80 例;肝硬化病因:酒精性肝硬化 46 例,病毒性肝硬

化 51 例,梅毒性肝硬化 25 例,心源性肝硬化 31 例,隐源性肝硬化 25 例;血生化检查结果:降钙素原(PCT)为 (0.11 $\pm$ 0.02) ng/mL,血清 ALB 为 (32.15 $\pm$ 3.58) g/L,总胆红素(TBIL)为 (92.15 $\pm$ 20.14) $\mu\text{mol/L}$ 。根据小肠细菌过度生长阳性情况将观察组分为小肠细菌过度生长阳性组与阴性组。肝纤维化组男 77 例,女 43 例;年龄 52~77 岁,平均 (67.14 $\pm$ 5.25) 岁;血生化检查结果:PCT (0.04 $\pm$ 0.01) ng/mL,ALB (38.32 $\pm$ 7.73) g/L,TBIL (36.78 $\pm$ 5.58) $\mu\text{mol/L}$ 。对照组男 24 例,女 26 例;年龄 50~75 岁,平均 (65.12 $\pm$ 5.05) 岁;血生化检查结果:PCT (0.02 $\pm$ 0.01) ng/mL,ALB (44.58 $\pm$ 4.57) g/L,TBIL (14.03 $\pm$ 2.22) $\mu\text{mol/L}$ 。3 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组及纤维化组 PCT、TBIL 水平高于对照组,ALB 水平低于对照组,且观察组 PCT 及 TBIL 水平高于肝纤维化组,ALB 水平低于肝纤维化组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究经洪湖市中医医院伦理委员会批准,参与者知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 小肠细菌过度生长检测方法 采用乳果糖氢呼气试验(LHBT)检测小肠细菌过度生长情况。(1)检查前准备:受试者检查前空腹 8.0~12.0 h,试验前 1 d 避免抽烟、食用可发酵食物。检测当天,要求受试者清晨刷牙,试验过程中避免剧烈活动,保持安静、清醒。(2)检测仪器:英国 Bedfont 公司生产的 EC60 Gastrolyzer 型氢气检测仪,氢气浓度使用 ppm 表示,检测范围为 0~500 ppm,检测灵敏度为 1 ppm,精度 $\pm 5\%$,D-piece 型吹气管连接接口。(3)检测方法:先检测空腹氢气、甲烷气浓度,再指导受试者口服乳果糖(杜密克)10 g,每隔 20 min 检测 1 次呼气中的氢气、甲烷气浓度,总测试时间为 3.0 h,共检测 10 次。

1.2.2 小肠细菌过度生长阳性诊断标准 (1)氢气浓度升高 $>$ 基础值 20 ppm。(2)甲烷气浓度升高 $>$ 基础值 12 ppm。(3)甲烷气与氢气浓度之和升高 $>$

基础值 15 ppm。测试前 1.5 h 内各时间点氢气呼气值之和。(4)整个检查过程中出现双峰曲线。符合上述 4 点中任意一条即可判断为小肠细菌过度生长阳性,否则为阴性。采用 LHBT 集值作为小肠细菌过度生长指标。

1.2.3 生化指标检测 采集受试者空腹静脉血 5 mL,送实验室检查其 PCT、ALB 及 TBIL 水平。检测仪器为日立 7600 全自动生化分析仪及罗氏 E411 全自电发光仪。

1.3 观察指标 (1)比较观察组与对照组小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值。(2)比较不同病因肝硬化失代偿期患者小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值。(3)比较 Child-Pugh 分级 B 级及 C 级患者小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值。(4)分析肝硬化失代偿期患者 LHBT 集值与 PCT、ALB 及 TBIL 的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以 [*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;绘制 K-M 生存曲线分析小肠细菌过度生长与肝硬化患者预后的关系;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 LHBT 集值对肝硬化的诊断价值;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组、肝纤维化组与对照组小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值比较 观察组小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值均高于肝纤维化组,差异有统计学意义($P < 0.05$);肝纤维化组小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 观察组、肝纤维化组与对照组小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值比较

组别	<i>n</i>	小肠细菌过度生长 阳性[<i>n</i> (%)]	LHBT 集值 ($\bar{x} \pm s$, ppm)
观察组	178	84(47.19) ^{ab}	158.54 ± 23.69 ^{ab}
肝纤维化组	120	25(20.83) ^b	86.54 ± 15.57 ^b
对照组	50	2(4.00)	34.25 ± 7.85
<i>F</i> / χ^2		43.842	1 561.547
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与肝纤维化组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 不同病因肝硬化失代偿期患者小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值比较 酒精性肝硬化、病毒性肝硬化、梅毒性肝硬化、心源性肝硬化及隐源性肝硬化患者小肠细菌过度生长阳性率、LHBT 集值比较,

差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同病因肝硬化失代偿期患者小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值比较

病因	<i>n</i>	小肠细菌过度生长 阳性[<i>n</i> (%)]	LHBT 集值 ($\bar{x} \pm s$, ppm)
酒精性肝硬化	46	24(52.17)	157.15 ± 30.25
病毒性肝硬化	51	26(50.98)	159.03 ± 25.15
梅毒性肝硬化	25	11(44.00)	153.69 ± 16.98
心源性肝硬化	31	13(41.94)	161.67 ± 20.65
隐源性肝硬化	25	10(40.00)	163.27 ± 21.07
<i>t</i> / χ^2		0.447	0.931
<i>P</i>		>0.05	>0.05

2.3 不同肝功能分级肝硬化失代偿期患者小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值比较 Child-Pugh 分级 C 级患者小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值均高于 B 级患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同肝功能分级肝硬化失代偿期患者小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值比较

Child-Pugh 分级	<i>n</i>	小肠细菌过度生长 阳性[<i>n</i> (%)]	LHBT 集值 ($\bar{x} \pm s$, ppm)
B 级	98	30(30.61)	141.52 ± 35.14
C 级	80	51(63.75)	173.69 ± 33.25
<i>t</i> / χ^2		19.504	6.224
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 小肠细菌过度生长与肝硬化失代偿期患者预后的关系 K-M 生存曲线结果显示,小肠细菌过度生长阳性组($n = 84$)患者 3 年生存率为 40.5%,小肠细菌过度生长阴性组($n = 94$)患者 3 年生存率为 79.8%,两组生存情况差异有统计学意义($\chi^2 = 3.146$, $P = 0.016$)。

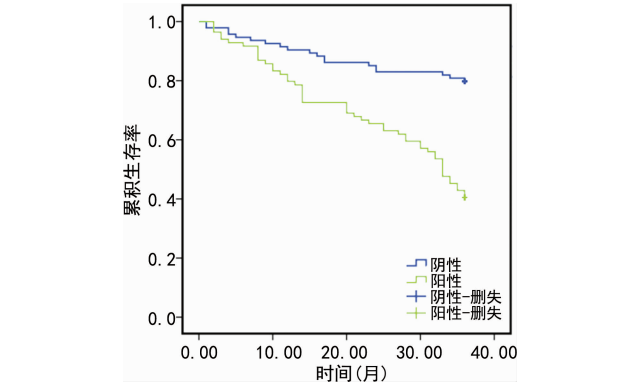


图 1 小肠细菌过度生长与肝硬化失代偿期患者预后关系的生存曲线

2.5 LHBT 集值对肝硬化失代偿期的诊断价值 以

肝纤维化为参考,ROC 曲线分析结果显示,LHBT 集值超过 101 ppm 时,其诊断肝硬化失代偿期的价值最高,曲线下面积为 0.76(95%CI=0.704~0.826),诊断灵敏度、特异度分别为 89.9%和 65.8%。

3 讨论

人体消化道微生物是一个巨大且复杂的生态系统,肠道细菌数量庞大,肠道各部位微生物种类及分布也存在明显差异,肠道微生态在维持消化、吸收、营养等生理功能中起重要作用^[4-5]。小肠细菌过度生长是以小肠细菌数量增加和(或)细菌种类变化为特征的异常综合征,是肠道微生态失调中重要的一种类型^[6-7]。肝硬化是一种慢性肝病,以干细胞弥散性变性、坏死,纤维组织增生,假小叶形成肝细胞结节状再生为主要特征^[8]。肝硬化会造成肠蠕动减慢,胃肠道淤血,进而改变肠道结构、功能及通透性,肠道长期处于低动力状态,结肠细菌易发生移位。加上肝硬化患者胆汁酸分泌减少,其对胃黏膜的营养作用降低,对细菌过度生长的控制作用也降低^[9]。此外,肝脏功能的下降同时影响补体等免疫成分的生成,机体免疫功能受损,进而降低细菌清除能力^[10-11]。以上因素均可能使肝硬化患者小肠细菌过度生长。本研究结果显示,观察组小肠细菌过度生长阳性率(47.19%)高于肝纤维化组(20.83%),两组小肠细菌过度生长阳性率均高于健康对照组(4.00%),且两组 LHBT 集值也明显高于对照组,提示肝硬化及肝纤维化患者小肠细菌过度生长情况严重。

本研究中,不同病因肝硬化失代偿期患者小肠细菌过度生长阳性率及 LHBT 集值差异均无统计学意义($P>0.05$),提示肝硬化病因与其小肠细菌过度生长阳性率间无明显关系。但随着肝功能 Child-Pugh 分级的上升,肝硬化失代偿期患者小肠细菌过度生长阳性率升高,且 LHBT 集值也升高,提示肝功能恶化将增加小肠细菌过度生长的发生风险。本文的研究对象均为肝硬化失代偿期患者,即 Child-Pugh 分级 B、C 级患者,而张梦婷等^[12]研究发现,酒精性肝硬化 Child-Pugh 分级 A、B、C 级患者小肠细菌过度生长阳性率分别为 10.0%、40.0%、63.6%,病毒性肝硬化 Child-Pugh 分级 A、B、C 级患者小肠细菌过度生长阳性率分别为 7.4%、33.3%、62.5%,不同病因的肝硬化患者小肠细菌过度生长阳性率均随患者肝功能分级的升高而上升,与本文研究结果相似。

肝硬化失代偿期患者肝功能严重受损,PCT 是一种反映细菌感染及炎症反应的敏感指标,在肝硬化合并细菌感染中具有一定的诊断价值^[13]。ALB 由肝实质细胞合成,当肝功能受损时,外周血中 ALB 水平将降低,其反映肝功能具有一定价值^[14]。TBIL 水平升高可提示慢性活动性肝炎及肝硬化^[15]。本文受试者

的血生化检测结果表明,观察组及肝纤维化组 PCT 及 TBIL 水平均高于对照组,ALB 水平低于对照组,且观察组 PCT 及 TBIL 水平均高于肝纤维化组,ALB 水平低于肝纤维化组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明肝硬化失代偿期及肝纤维化患者肝功能明显受损,且肝硬化失代偿期患者肝功能受损程度更为严重。此外,随着肝硬化分级的升高,肝硬化失代偿期患者小肠细菌过度生长阳性率越高,LHBT 集值越高,提示肝硬化增加小肠细菌过度生长发生风险的同时,小肠细菌过度生长也将进一步促进肝硬化疾病进程。

本研究绘制的 K-M 生存曲线结果显示,肝硬化失代偿期合并小肠细菌过度生长患者 3 年生存率明显低于小肠细菌过度生长阴性患者,可能原因为肝硬化失代偿期与小肠细菌过度生长相互作用,加重病情,加速病情发展,对患者预后产生不良影响。

本文以肝纤维化为参考,绘制 ROC 曲线发现,当 LHBT 集值超过 101 ppm 时,其对肝硬化失代偿期的诊断价值最高,曲线下面积为 0.76(95%CI=0.704~0.826),诊断灵敏度、特异度分别为 89.9%和 65.8%,提示 LHBT 集值对区分肝纤维化与肝硬化失代偿期具有一定的效能。但应用 LHBT 集值作为反映小肠细菌过度生长的指标有一定误差,故 LHBT 集值用于诊断肝硬化失代偿期也存在缺陷。

综上所述,肝硬化失代偿期患者小肠细菌过度生长阳性率高,且随着肝硬化分级的升高,小肠细菌过度生长发生风险也更高。肝硬化在增加小肠细菌过度生长风险的同时,小肠细菌过度生长也将进一步促进肝硬化进程。但目前尚无诊断小肠细菌过度生长的“金标准”,本文在应用 LHBT 检测小肠细菌过度生长时,虽已经尽量严格控制检测条件以提高诊断准确率,但依然不能完全避免检测误差。

参考文献

- [1] 张军红,席树强,任贵军,等.肝硬化腹水患者合并细菌感染病原菌与 PCT 和 NEU 研究[J].中华医院感染学杂志,2019,29(19):2957-2961.
 - [2] 郭栗良子,王立生.肝硬化患者肠道菌群失衡的研究现状[J].中国微生态学杂志,2018,30(1):104-108.
 - [3] JEFFREY G P, GORDON L, RAMM G. Hepatocellular carcinoma surveillance in Australia: time to improve the diagnosis of cirrhosis and use liver ultrasound[J]. M J A, 2020, 212(7): 17-19.
 - [4] VON KLITZING E, EKMEKCIU I, KÜHL A A, et al. Intestinal, extra-intestinal and systemic sequelae of Toxoplasma gondii induced acute ileitis in mice harboring a human gut microbiota [J]. PLoS One, 2017, 12 (4): e0176144.
- (下转第 1112 页)

- [9] HUANG Y Q, LI J, HUANG C, et al. Plasma microRNA-29c levels are associated with carotid intima-media thickness and is a potential biomarker for the early detection of atherosclerosis[J]. *Cellul Physiol Biochem*, 2018, 50(2):452-459.
- [10] RAMALHO L S, DS SILVEIRA L A M, FONSECA B C, et al. Width of sulcus and thickness of gyrus in patients with cerebral atherosclerosis; a new tool for the prevention of vascular cognitive impairment[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2018, 64(8):684-691.
- [11] NAVARRO E, ADRIAN M, CRUZADO J M, et al. Unveiling ncRNA regulatory axes in atherosclerosis progression[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 9(1):5-13.
- [12] BUDDHA S S, POTHINENI R B. WP133; intra cerebral atherosclerosis is the major risk factor for stroke in post coronary artery bypass graft surgery patients[J]. *Europ J Med Res*, 2009, 14(9):1055-1062.
- [13] LI Y, XIAO L, LI J, et al. microRNA profiling of diabetic atherosclerosis in a rat model[J]. *Europ J Med Res*, 2018, 23(1):55-59.
- [14] SU Y, YUAN J, ZHANG F, et al. microRNA-181a-5p and microRNA-181a-3p cooperatively restrict vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5):365-371.
- [15] 刘亚密, 曾召林, 陈姣姣, 等. microRNA 调节细胞自噬影响动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12):95-101.
- [16] MAYR M, ZAMPETAKI A, KIECHL S, et al. microRNA biomarkers for failing hearts[J]. *Europ Heart J*, 2013, 34(36):2782-2783.
- [17] CHEN L Y, XIA X D, ZHAO Z W, et al. microRNA-377 inhibits atherosclerosis by regulating triglyceride metabolism through the DNA methyltransferase 1 in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Circ J*, 2018, 82(11):1522-1529.
- [18] GAO J, KONG R, ZHOU X, et al. MiRNA-126 expression inhibits IL-23 mediated TNF- α or IFN- γ production in fibroblast-like synoviocytes in a mice model of collagen-induced rheumatoid arthritis[J]. *Apoptosis*, 2018, 23(11/12):607-615.
- [19] ULRICH V, ROTLLAN N, ARALDI E, et al. Chronic miR-29 antagonism promotes favorable plaque remodeling in atherosclerotic mice[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(6):643-653.
- [20] DISTEL E, BARRETT T J, CHUNG K, et al. miR33 inhibition overcomes deleterious effects of diabetes mellitus on atherosclerosis plaque regression in mice[J]. *Cir Res*, 2014, 115(9):759-769.

(收稿日期:2020-09-18 修回日期:2020-12-28)

(上接第 1109 页)

- [5] JEFFREY G P, GORDON L, RAMM G. Hepatocellular carcinoma surveillance in Australia; time to improve the diagnosis of cirrhosis and use liver ultrasound[J]. *M J A*, 2020, 212(7):23-25.
- [6] USAI-SATTA P, GIANNETTI C, OPPIA F, et al. The north American consensus on breath testing; the controversial diagnostic role of lactulose in SIBO[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(3):440-446.
- [7] JONES M L, CHUANG E, WAHL C, et al. Accuracy of glucose breath testing for small intestine bacterial overgrowth (SIBO) using endoscopy aspirate cultures as a reference standard; a meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(2):659-660.
- [8] ARUN K C, PAVITRA L, KRISHNAMURTHY A. RRI as diagnostic and follow up indicator in cirrhosis of the liver with hepatorenal syndrome and refractory ascites[J]. *J Assoc Physicians India*, 2019, 67(4):22-25.
- [9] GALLAGHER C, SANDERS P, WONG C X. Anticoagulation for atrial fibrillation in cirrhosis of the liver; are low-dose non-vitamin K oral anticoagulants a reasonable alternative to warfarin[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(5):11-13.
- [10] WEERSINK R A, BOUMA M, BURGER D M, et al. Evidence-based recommendations to improve the safe use of drugs in patients with liver cirrhosis[J]. *Drug Safety*, 2018, 41(9):1-11.
- [11] COSTACHE I I, GARLEANU I, MITU O, et al. Correlations between biochemical profile and echocardiographic parameters in patients with cirrhosis of the liver without previous cardiovascular abnormalities[J]. *Revista de Chimie-Bucharest-Original*, 2018, 69(8):2213-2216.
- [12] 张梦婷, 李修岭, 李毅, 等. 肝硬化与小肠细菌过度生长的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(3):254-256.
- [13] AHMADVAND A, ROBERT R, JOHN B, et al. The biopsychosocial-digital approach to health and disease; call for a paradigm expansion[J]. *J Med Internet Res*, 2018, 20(5):189-191.
- [14] OSTROVERKHOV P, SEMKINA A, NIKITIN A, et al. Human serum albumin as an effective coating for hydrophobic photosensitizes immobilization on magnetic nanoparticles[J]. *J Magnet Magnet Mater*, 2019, 475(3):108-114.
- [15] ARUN K C, PAVITRA L, KRISHNAMURTHY A. RRI as diagnostic and follow up indicator in cirrhosis of the liver with hepatorenal syndrome and refractory ascites[J]. *J Assoc Physic India*, 2019, 67(4):22-25.

(收稿日期:2020-08-26 修回日期:2020-12-30)