

肠内营养联合益生菌对再生障碍性贫血大鼠炎症因子和免疫功能的影响

王毅 单培仁 黄伟

【摘要】 目的 探讨肠内营养联合益生菌对再生障碍性贫血 (AA) 大鼠炎症因子和免疫功能的影响。**方法** 采用腹腔注射氟尿嘧啶联合灌胃马利兰法建立 AA 大鼠模型, 随机分为模型组、肠内营养组、益生菌组和联合组, 每组 10 只, 另选 10 只 Wistar 大鼠作为空白组, 4 周模型成功后, 空白组和模型组给予生理盐水灌胃 (等体积 0.9% NaCl), 肠内营养组给予百普素营养液灌胃 [10 g/(kg·d)], 益生菌组给予酪酸梭菌活菌灌胃 [2 g/(kg·d)], 联合组给予百普素 [10 g/(kg·d)] 和酪酸梭菌活菌 [10 g/(kg·d)] 灌胃, 连续灌胃 4 周, HE 染色观察骨髓病理结构, 血细胞分析仪检测白细胞 (WBC)、红细胞 (RBC)、血小板 (PLT)、血红蛋白 (Hb) 含量, ELISA 法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2) 和白细胞介素-11 (IL-11) 水平, 流式细胞仪检测 CD4⁺、CD8⁺ 细胞及 NKT 细胞含量。**结果** 模型组 WBC、RBC、PLT 和 Hb 含量低于空白组, 肠内营养组、益生菌组和联合组 WBC、RBC、PLT 和 Hb 含量高于模型组, 且联合组优于肠内营养组和益生菌组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 肠内营养组和益生菌组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。模型组 TNF- α 、IL-2 水平高于空白组, 而 IL-11 低于空白组, 肠内营养组、益生菌组和联合组 TNF- α 、IL-2 水平低于模型组, 而 IL-11 高于模型组, 且联合组优于肠内营养组和益生菌组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 肠内营养组和益生菌组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。模型组 CD4⁺ 和 NKT 细胞低于空白组, CD8⁺ 高于空白组, 肠内营养组、益生菌组和联合组 CD4⁺ 和 NKT 细胞含量高于模型组, CD8⁺ 含量低于模型组, 且联合组优于肠内营养组和益生菌组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 肠内营养组和益生菌组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 与普通进食或口服葡萄糖相比, 肠内营养联合益生菌可减轻再生障碍性贫血大鼠炎症反应, 改善骨髓造血功能, 提高免疫功能。

【关键词】 再生障碍性贫血; 肠内营养; 益生菌; 炎症因子; 免疫功能

基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (LQ15H020005)

Effect of enteral nutrition and probiotics on inflammatory factors and immune function in aplastic anemia rats Wang Yi, Shan Peiren, Huang Wei. Department of nutrition, the First Hospital Affiliated to Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: Wang Yi, E-mail: w53414259741@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of enteral nutrition and probiotics on inflammatory factors and immune function in aplastic anemia (AA) rats. **Methods** AA rats model were established by intraperitoneal injection of fluorouracil and lavage Maryland, and the successful AA rats model were randomly divided into model group, enteral nutrition group, probiotics group and combination group, 10 rats in each group. Another 10 Wistar rats were selected as blank group. Rats in the blank group and model group were given saline lavage (same volume 0.9% NaCl), rats in the enteral nutrition group were given Peptisorb nutrient solution [10 g/(kg·d)] by lavage, rats in the probiotics group were given live *Clostridium butyricum* [2 g/(kg·d)] by lavage, and rats in the combination group were given Peptisorb nutrient solution [10 g/(kg·d)] and live *Clostridium butyricum* [2 g/(kg·d)] by lavage for 4 weeks. The pathological structure of the bone marrow

were observed by HE staining, the contents of white blood cells (WBC), red blood cell (RBC), platelet (PLT) and hemoglobin (Hb) in blood cell were detected by analyzer, the levels of serum tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-2 (IL-2) and interleukin-11 (IL-11) were detected by ELISA method, and the contents of CD4⁺, CD8⁺ and NKT cells were detected by flow cytometry instrument. **Results** The contents of WBC, RBC, PLT and Hb in the model group were significantly lower than that in the blank group, the contents of WBC, RBC, PLT and Hb in enteral nutrition group, probiotics group and combination group were significantly higher than that in the model group, and the combination group was better than the enteral nutrition group and probiotics group ($P < 0.05$), but the enteral nutrition group and probiotics group had no statistically significant difference ($P > 0.05$). The level of TNF- α and IL-2 were significantly higher and the IL-11 level was significantly lower in the model group than in the blank group, the level of TNF- α and IL-2 were significantly lower and IL-11 level were significantly higher in the enteral nutrition group, probiotics group and combination group than in the model group, and the combination group was better than the enteral nutrition group and probiotics group ($P < 0.05$), but the enteral nutrition group and probiotics group had no statistically significant difference ($P > 0.05$). The contents of CD4⁺ and NKT cells were significantly lower and the CD8⁺ cells was significantly higher in the model group than in the blank group, the level of CD4⁺ and NKT cells were significantly higher and CD8⁺ cells were significantly lower in enteral nutrition group, probiotics group and combination group than in the model group, and the combination group was better than the enteral nutrition group and probiotics group ($P < 0.05$), but the enteral nutrition group and probiotics group had no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with normal consumption or oral glucose, the enteral nutrition combined with probiotics can reduce inflammatory response and improve bone marrow hematopoietic function and immune function in AA rats.

【Key words】 Aplastic anemia; Enteral nutrition; Probiotics; Inflammation factors; Immune function

Fund program: Zhejiang Natural Science Foundation Project (LQ15H020005)

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 是由多种原因导致造血干细胞减少或功能异常的骨髓造血功能障碍性疾病, 表现为全血细胞减少和造血细胞增生减低等, 发生炎症反应和免疫功能紊乱, 死亡率高, 属难治性疾病^[1-2]。白细胞介素-2 (Interleukin-2, IL-2) 表达增加, 导致 T 细胞增殖和激活, 促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 增加, 抑制造血干细胞, IL-2 可促进 NKT 细胞增加, 进一步抑制造血作用^[3-4]。白细胞介素-11 (Interleukin-11, IL-11) 可协同造血干细胞促进原始祖细胞的增殖, 参与促红细胞的生成, 临床发现 AA 患者 CD4⁺ T 细胞下降, CD8⁺ T 细胞上升^[5-6]。AA 发病机制复杂, 与化学、物理或生物因素等有关, 临床治疗采用免疫抑制和免疫抑制治疗, 以控制感染、止血、改善症状为主。肠内营养可迅速为患者提供全面的营养支持, 益生菌可明显减轻炎症反应, 促进营养物质的消化吸收, 但肠内营养联合益生菌对 AA 的作用尚不明确^[7-8]。本研究旨在通过 AA 大鼠模型, 探讨百普素营养液联合酪酸梭菌活菌对 AA 大鼠炎症因子和免疫功能的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

8 周龄健康 Wistar 雌性大鼠, 体重 (180 \pm 20) g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司 [动物许可证号: SCXK (京) 2011-0011]。饲养于温度 23 \pm 2 $^{\circ}$ C、湿度 60% \pm 10% 环境中, 自然环境光照, 自由饮水。

1.2 主要试剂和仪器

氟尿嘧啶注射液, 0.25 g/ml, 南通精华制药股份有限公司, 生产批号: 20170924; 马利兰片, 2 mg/片, 德国 Excella GmbH 公司, 生产批号: 909436; 百普素, 80 g/袋 (1 g 可提供能量 3.975 kal, 其中 14.2% 蛋白质, 54% 碳水化合物, 31.8% 脂肪, 热氮比为 177 : 1), 纽迪希亚制药 (无锡) 有限公司, 生产批号: 20170613; 大鼠营养饲料为温州医科大学配制 (含 50% 玉米淀粉, 15% 牛羊酯, 35% 禽脂肪, 1 g 热量约为 4 kal, 热氮比为 180 : 1); 酪酸梭菌活菌, 0.5 g/袋, 青岛东海药业有限公司, 生产批号: 20170914; TNF- α 、IL-2 和 IL-11 检测试剂盒, 南京建成生物工程研究所公司;

CD4⁺、CD8⁺细胞及 NKT 细胞试剂盒, 南京森贝伽生物科技有限公司。

CSF-820 型全自动血细胞记数分析仪, 日本光电公司; BHB211 显微镜, 日本奥林巴斯公司; 13R 离心机, 力康集团力新仪器(上海)有限公司; Biotek aQuant 型酶标仪, 上海坤肯生物化工有限公司; FAC Scalibur 型流式细胞仪, 美国 Becton Dickinson 公司。

1.3 模型建立及分组

50 只 Wistar 大鼠适应性饲养 1 周, 自由饮食, 随机分为空白组、模型组、肠内营养组、益生菌组和联合组, 每组 10 只。除空白组外, 其余 4 组均给予腹腔注射氟尿嘧啶和马利兰灌胃, 具体为腹腔注射氟尿嘧啶 0.15 g/kg, 5 d 后灌胃马利兰片溶液 20 mg/kg, 每周 1 次, 连续 3 周。空白组给予等体积的生理盐水腹腔注射和灌胃。第 4 周评价动物模型^[9], 外周血白细胞和红细胞减少 50% 以上, 网织红细胞减少, 骨髓增生低下, 骨髓中非造血细胞增多, 为再生障碍性贫血模型成功。在常规进食大鼠营养饲料的基础上, 空白组和模型组给予葡萄糖(含 5% 酪氨酸)灌胃 [10 g/(kg·d)], 1 g 葡萄糖的热量为 4 kal, 热氮比为 180:1], 益生菌组给予酪氨酸梭菌活菌灌胃 [10 g/(kg·d)], 以确保各组的热量和热氮比基本等量, 以及足够的营养补充。肠内营养组给予百普素营养液灌胃 [10 g/(kg·d)], 联合组给予百普素 [10 g/(kg·d)] 和酪氨酸梭菌活菌 [10 g/(kg·d)] 灌胃, 连续灌胃 4 周, 处死各组大鼠, 进行观察。

1.4 检测指标

给药 4 周后, 处死各组大鼠, 取右侧股骨, 10% 甲醛固定 24 h, 脱钙, 脱水, 石蜡包埋, 连续切 4 μm 薄片, HE 染色观察骨髓造血组织结构。

尾静脉取血, CSF-820 型全自动血细胞记数分析仪检测外周血白细胞 (white blood cells, WBC)、红细胞 (Red blood cell, RBC)、血小板 (Platelet, PLT)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 含量。尾静脉取血制备血片, 10 g/kg 煌焦油蓝生理盐水溶液 2 滴, 50 μL 血液标本加入小试管, 充分混匀。取少量样品在载玻片上推成分布均匀血片, 干燥后显微镜下观察, 计数每 1 000 个红细胞网织红细胞百分比。

ELISA 法检测血清 TNF-α、IL-2 和 IL-11 水平, 流式细胞仪检测、CD4⁺、CD8⁺细胞及 NKT 细胞

含量。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数±标准差表示, 多个样本均数的比较采用单因素方差分析, 两两比较用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对骨髓造血组织结构的影响

空白组骨髓增生活跃, 造血细胞形态正常, 造血组织结构完整, 模型组骨髓增生极度低下, 脂肪组织大量增生, 造血结构破坏。与普通进食或口服葡萄糖相比, 肠内营养组、益生菌组和联合组骨髓增生明显好转, 少量脂肪细胞, 造血组织明显修复(图 1)。

2.2 对外周血细胞计数的影响

模型组 WBC、RBC、PLT 和 Hb 含量显著低于空白组, 与普通进食或口服葡萄糖相比, 肠内营养组、益生菌组和联合组 WBC、RBC、PLT 和 Hb 含量显著高于模型组, 且联合组优于肠内营养组和益生菌组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 肠内营养组和益生菌组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.3 对炎症因子的影响

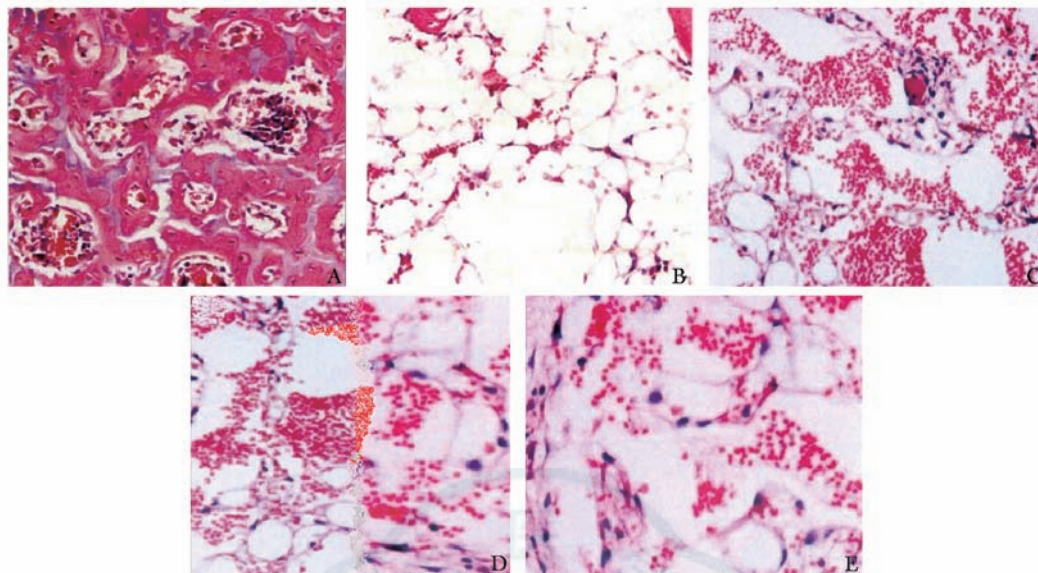
模型组 TNF-α、IL-2 水平显著高于空白组, 而 IL-11 显著低于空白组, 与普通进食或口服葡萄糖相比, 肠内营养组、益生菌组和联合组 TNF-α、IL-2 水平显著低于模型组, 而 IL-11 显著高于模型组, 且联合组优于肠内营养组和益生菌组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 肠内营养组和益生菌组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

2.4 对免疫功能指标的影响

模型组 CD4⁺ 和 NKT 细胞显著低于空白组, CD8⁺ 显著高于空白组, 与普通进食或口服葡萄糖相比, 肠内营养组、益生菌组和联合组 CD4⁺ 和 NKT 细胞含量显著高于模型组, CD8⁺ 含量显著低于模型组, 且联合组优于肠内营养组和益生菌组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 肠内营养组和益生菌组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

3 讨论

AA 是血液系统常见疾病, 发病机制主要是造血干细胞缺陷、免疫功能异常, 导致骨髓造血细胞



A: 空白组 (NaCl); B: 模型组 (NaCl); C: 肠内营养组 [百普素营养液 10 g/(kg·d)]; D: 益生菌组 [酪酸梭菌活菌 2 g/(kg·d)]; E: 联合组 [百普素营养液 10 g/(kg·d) + 酪酸梭菌活菌 2 g/(kg·d)]

图 1 5 组骨髓造血组织结构病理形态 (HE 染色, ×400)

Fig 1 Pathology morphology of marrow hematopoietic tissue structure in five groups (HE staining, ×400)

表 1 5 组外周血细胞计数比较 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 1 Comparison of peripheral blood cell count among five groups ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)
空白组	11.26±1.48	8.34±1.15	856.35±86.37	137.23±8.62
模型组	3.51±0.76 ^a	4.21±1.29 ^a	216.54±67.52 ^a	75.69±7.64 ^a
肠内营养组	5.17±1.26 ^{ab}	6.11±1.04 ^{ab}	416.51±74.23 ^{ab}	87.68±7.64 ^{ab}
益生菌组	5.02±1.31 ^{ab}	5.89±0.98 ^{ab}	436.75±80.15 ^{ab}	88.47±8.12 ^{ab}
联合组	6.89±1.42 ^{abcd}	7.19±1.02 ^{abcd}	506.43±72.11 ^{abcd}	94.09±7.04 ^{abcd}

注: 与空白组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$; 与肠内营养组比较, ^c $P < 0.05$; 与益生菌组比较, ^d $P < 0.05$

表 2 5 组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 2 Comparison of inflammatory cytokines among five groups ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	TNF- α (ng/L)	IL-2 (μ g/L)	IL-11 (μ g/L)
空白组	8.67±1.75	7.14±0.83	271.49±25.16
模型组	18.12±3.05 ^a	13.06±1.42 ^a	118.54±22.14 ^a
肠内营养组	12.87±3.57 ^{ab}	9.57±1.13 ^{ab}	153.44±20.17 ^{ab}
益生菌组	13.01±3.41 ^{ab}	9.68±1.21 ^{ab}	150.98±21.63 ^{ab}
联合组	10.04±2.69 ^{abcd}	8.06±0.84 ^{abcd}	187.84±19.56 ^{abcd}

注: 与空白组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$; 与肠内营养组比较, ^c $P < 0.05$; 与益生菌组比较, ^d $P < 0.05$

表 3 5 组大鼠 CD4⁺、CD8⁺ 细胞及 NKT 细胞含量比较 (% , $\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 3 Comparison the contents of CD4⁺, CD8⁺ cell and NKT cell in five groups (% , $\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	CD4 ⁺	CD8 ⁺	NKT
空白组	0.26±0.02	0.33±0.05	0.34±0.04
模型组	0.10±0.03 ^a	0.47±0.06 ^a	0.17±0.03 ^a
肠内营养组	0.15±0.02 ^{ab}	0.41±0.05 ^{ab}	0.25±0.05 ^{ab}
益生菌组	0.14±0.03 ^{ab}	0.40±0.04 ^{ab}	0.24±0.06 ^{ab}
联合组	0.21±0.03 ^{abcd}	0.37±0.03 ^{abcd}	0.31±0.04 ^{abcd}

注: 与空白组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$; 与肠内营养组比较, ^c $P < 0.05$; 与益生菌组比较, ^d $P < 0.05$

障碍, 造血能力下降, 表现为贫血、出血和感染等, 属难治性疾病^[10]。AA 的治疗临床多应用支持治疗, 以预防控制感染、止血, 改善贫血等, 虽可

提升血细胞数改善患者症状, 但不能较好的恢复造血祖细胞功能, 大多数患者无法痊愈^[11]。AA 发病与炎症反应和免疫功能紊乱密切相关, T 淋巴细胞

亚群失调, CD4⁺ T 细胞数量增高, 影响抗原信号向胞内的传递, 参与造血干细胞抑制和损伤作用, 促进 TNF- α 、IL-2 分泌, 进一步抑制造血功能^[13,14]。研究表明, 肠内营养为患者提供机体所需营养物质, 抵抗机体基因损伤, 维持肠道正常菌群, 抑制肠道菌群的易位, 增强肠道屏障功能和免疫功能, 对 AA 具有治疗作用。益生菌可通过抑制 NF- κ B 通路过度激活, 减少炎症因子 TNF- α 产生, 诱导调节性 T 细胞, 影响免疫系统^[14]。但肠内营养联合益生菌对 AA 的影响尚未见报道, 本研究通过外周血细胞计数、炎症因子和免疫功能的比较, 旨在为 AA 的治疗提供参考。

本研究发现, 与普通进食或口服葡萄糖相比, 肠内营养组、益生菌组以及肠内营养联合益生菌可促进骨髓增生, 修复造血组织, 升高外周血 WBC、RBC、PLT 和 Hb 含量, 减少血清 TNF- α 、IL-2 水平和 CD4⁺ 和 NKT 细胞, 增加血清 IL-11 水平和 CD8⁺ 含量。说明肠内营养联合益生菌可减轻再生障碍性贫血大鼠炎症反应, 改善骨髓造血功能, 提高免疫功能。肠内营养百普素为复方制剂, 可满足机体营养需求, 补充生理功能所需的能量及营养成分, 富含的小分子肽具有良好的吸收, 所含谷氨酰胺参与免疫细胞的物质能量代谢, 通过激活肠道-神经内分泌轴, 促进肠激素释放, 提高机体的免疫功能, 减少继发感染, 促进神经细胞修复, 保护肠道黏膜, 增加杯状细胞黏液分泌, 减轻炎症反应^[15-17]。酪酸梭菌活菌耐受胃酸进入肠道, 促进大鼠胃肠动力的恢复, 修复受损伤的肠黏膜, 消除炎症, 能促进双歧杆菌生长, 恢复肠道菌群平衡, 能抑制 TNF- α 等致炎症因子异常表达, 纠正肠免疫紊乱, 增强局部的免疫反应, 上调紧密连接蛋白的表达, 恢复肠免疫耐受力, 间接或直接的参加肠道的免疫反应, 消除炎症^[18-20]。因此肠内营养百普素联合酪酸梭菌活菌对 AA 具有较好的作用, 但其对炎症因子和免疫功能的具体作用机制尚需进一步的深入研究。

参 考 文 献

[1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31 (11): 790-792.

[2] 金朋, 施均, 李星鑫, 等. 再生障碍性贫血患者铁代谢异常及铁过负载况研究 [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34 (10): 877-882.

[3] 齐薇薇, 付蓉, 王化泉, 等. 重型再生障碍性贫血患者血

清白细胞介素 17 水平及免疫功能状态 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94 (20): 1539-1542.

- [4] 李敬东, 韩效林, 杨翠, 等. 再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗前后外周血 VEGF、TNF- α 和 IFN- γ 表达变化及临床意义 [J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15 (1): 14-17.
- [5] 毛建平, 王莹, 贾韬, 等. 重组人白细胞介素-11 治疗重型再生障碍性贫血血小板减少的临床观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26 (7): 116-119.
- [6] 莫文健, 孙倩倩, 潘世毅, 等. CD3+CD4⁺T 细胞计数在重型再生障碍性贫血患者异基因造血干细胞移植术后病毒感染的预示价值 [J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25 (6): 1761-1767.
- [7] 苗小艳, 何菱, 吴文国, 等. 营养组合物对再生障碍性贫血小鼠细胞线粒体形态及跨膜电位的影响 [J]. 解剖科学进展, 2011, 17 (1): 67-70, 73.
- [8] 宁珂, 李晖. 益生菌对营养性缺铁性贫血儿童营养状况及免疫功能的影响 [J]. 广西医学, 2012, 34 (8): 1002-1003.
- [9] 赵钧铭, 褚建新, 丁顺利, 等. 5-氟尿嘧啶与白消安合用诱导建立大鼠急性再生障碍性贫血模型 [J]. 中华血液学杂志, 2001, 22 (4): 202-204.
- [10] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识 (2017 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (1): 1-5.
- [11] 杨丽艳, 王化泉, 邵宗鸿, 等. 重型再生障碍性贫血的治疗进展 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36 (8): 711-715.
- [12] 童勇, 马莉, 曾小菁, 等. 再生障碍性贫血患者 Th 及 NKT 细胞 IFN- γ 和 IL-4 的表达及意义 [J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27 (9): 840-843.
- [13] 杨丽艳, 王化泉, 邵宗鸿, 等. 重型再生障碍性贫血的治疗进展 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36 (8): 711-715.
- [14] 杨磊, 吴伟, 王沪旭, 等. 益生菌联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者临床疗效及肠道免疫水平的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29 (8): 924-927.
- [15] 李锦春, 钱传云, 蔡乙明, 等. 微生态制剂联合肠内营养对急性重症胰腺炎患者全身炎症反应、细菌移位以及免疫功能的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28 (6): 85-89.
- [16] 刘桂伟, 任维聘, 姜国胜, 等. 谷氨酰胺强化肠内营养对结肠癌患者左半结肠切除术后肠通透性及感染并发症的作用 [J]. 中国全科医学, 2018, 21 (5): 526-530.
- [17] 苗小艳, 贾莉, 杨佩满, 等. 营养组合物对再生障碍性贫血小鼠肝干细胞的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 36 (13): 3536-3538.
- [18] 阮毅燕, 林子惠, 唐文珏, 等. 益生菌对免疫性血小板减少性紫癜患儿细胞免疫功能的影响 [J]. 广东医学, 2017, 38 (22): 3518-3519, 3523.
- [19] 谭敏, 朱京慈, 杜江, 等. 早期肠内营养联合益生菌对重型颅脑损伤患者辅助性 T 淋巴细胞 1/2 免疫平衡及临床预后的影响 [J]. 中华烧伤杂志, 2013, 29 (4): 413-414.
- [20] 邓仕华. 益生菌对营养性缺铁性贫血患儿营养状况及免疫功能的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8 (11): 136-137.

(收稿日期: 2018-07-13)