

# 益生菌治疗难治性原发性免疫性血小板减少症的疗效及对肠道菌群变化的影响

黄晓春, 秦丽娟, 莫秋玉

作者单位: 541002 广西, 桂林市人民医院血液科

作者简介: 黄晓春, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 血液肿瘤和免疫性血小板减少症的诊疗。E-mail: zuzu2001@163.com

**[摘要]** **目的** 观察益生菌治疗难治性原发性免疫性血小板减少症(ITP)的疗效及对肠道菌群变化的影响。**方法** 将20例难治性ITP患者随机分为益生菌组和对照组,每组10例。益生菌组给予达那唑+环孢素+双歧杆菌乳杆菌三联活菌片口服。对照组给予达那唑+环孢素+维生素C片口服。治疗前及治疗8周后采血用定量酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-12(IL-12)和干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )。采集粪便16SrDNA测序分析双歧杆菌属、乳酸杆菌属、粪球菌属和大肠杆菌的丰度及肠道微生态。**结果** 治疗后,益生菌组血小板计数显著高于对照组( $P < 0.05$ );益生菌组厚壁菌门/拟杆菌门比值显著高于对照组( $P < 0.05$ );益生菌组乳酸杆菌属丰度及双歧杆菌属丰度均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),大肠杆菌丰度显著低于对照组( $P < 0.05$ ),两组粪球菌属丰度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。益生菌组TNF- $\alpha$ 、IL-12及IFN- $\gamma$ 均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 难治性ITP存在肠道菌群失调,口服益生菌治疗利于改善患者预后。

**[关键词]** 原发性免疫性血小板减少症; 16SrDNA; 细胞因子; 益生菌; 肠道菌群

**[中图分类号]** R 558.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)01-0069-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.01.14

**Efficacy of probiotics in treatment of refractory primary immune thrombocytopenia and their effects on the changes of intestinal flora** HUANG Xiao-chun, QIN Li-juan, MO Qiu-yu. Department of Hematology, Guilin People's Hospital, Guangxi 541002, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the efficacy of probiotics in treatment of refractory primary immune thrombocytopenia(ITP) and their effects on the changes of intestinal flora. **Methods** Twenty patients with refractory ITP were randomly divided into probiotics group and control group, with 10 cases in each group. The probiotics group was given danazol + cyclosporine + Bifidobacterium Lactobacillus triple live bacteria tablets orally. The control group was given danazol + cyclosporine + vitamin C tablets orally. Blood samples were collected from the patients, and the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), interleukin-12(IL-12) and interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) were determined by quantitative enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) method before treatment and 8 weeks after treatment. Fecal samples were collected, and the abundance of Bifidobacterium, Lactobacillus, Coprococcus and Escherichia coli was analyzed by 16SrDNA sequencing, and the intestinal microecology was analyzed. **Results** After treatment, the platelet count in the probiotics group was significantly higher than that in the control group( $P < 0.05$ ); the ratio of Firmicutes/Bacteroidetes in the probiotics group was significantly higher than that in the control group( $P < 0.05$ ); the abundance of Lactobacillus and the abundance of Bifidobacterium in the probiotics group were significantly higher than those in the control group( $P < 0.05$ ); the abundance of Escherichia coli in the probiotics group was significantly lower than that in the control group( $P < 0.05$ ). After treatment, there was no significant difference in the abundance of Coprococcus between the two groups( $P > 0.05$ ). The levels of TNF- $\alpha$ , IL-12 and IFN- $\gamma$  in the probiotics group were significantly lower than those in the control group( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There is intestinal flora imbalance in refractory ITP. Oral treatment with probiotics is conducive to improve the prognosis of the patients.

**[Key words]** Primary immune thrombocytopenia(ITP); 16SrDNA; Cytokine; Probiotics; Intestinal flora

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种自身免疫性出血性疾病,虽然有新药提高了疗效,但因各种原因,仍有少数是难治病例,持续血小板减少,面临大出血风险。近年来,肠道菌群对免疫功能的影响得到重视,且通过宏基因组关联分析,发现10余种疾病如肿瘤、代谢性疾病、自身免疫疾病、心血管疾病、神经疾病等<sup>[1]</sup>的肠道菌群会发生改变。有关难治性ITP肠道菌群变化,以及治疗时加益生菌的报道少。本研究用16SrDNA高通量测序技术,分析益生菌治疗难治性ITP患者治疗前后的肠道菌群的变化及血小板改善情况,为难治性ITP的治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将2018年1月至2020年12月在我院就诊的符合成人难治性ITP诊断标准<sup>[2]</sup>的20例患者随机分为益生菌组10例和对照组10例。两组一般资料情况比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

表1 两组一般资料情况比较 $[n, M(P_{25}, P_{75})]$

组别	例数	性别		年龄(岁)
		男	女	
益生菌组	10	4	6	50.0(31.5, 66.2)
对照组	10	5	5	42.5(31.0, 61.2)
<i>Z</i>	-	-	-	0.652
<i>P</i>	-	1.000*	-	0.523

注: \* Fisher 确切概率法

**1.2 治疗方法** 益生菌组给予达那唑(江苏联环药业股份有限公司, 国药准字 H20023116) 200 mg/d, 2次/d; 环孢素(杭州中美华东制药有限公司, 国药准字 H10960122) 1.5 mg/(kg·d), 2次/d; 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(保加利亚乳杆菌、长型双歧杆菌、嗜热链球菌, 规格 0.5 g/片, 内蒙古双奇药业股份有限公司, 国药准字 S19980004) 2片, 2次/d。对照组给予达那唑 200 mg/d, 2次/d; 环孢素 1.5 mg/(kg·d), 2次/d + 维生素 C 片(规格: 100 mg/片, 四川依科制药有限公司, 国药准字 H51020251) 2片, 2次/d。两组疗程均为 8 周。

**1.3 实验室检测方法** 所有研究对象入组前空腹抽取外周静脉血 2 ml, 分离血清, 置 -20 °C 冰箱保存待检, 用以检测干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)浓度。益生菌组

和对照组治疗 8 周后, 再次抽血复查上述指标。细胞因子采用定量酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法。粪便采集, 使用粪便采集器(备案号: 粤深械备 20170088 号)。送广州金域公司 16SrDNA 测序分析双歧杆菌属、乳酸杆菌属、大肠杆菌和粪球菌属丰度, 微生态分析。经 16S 靶向扩增、高通量测序、物种注释及丰度分析, 将菌群丰度与广州金域医学检验中心现有的健康肠道菌群数据库进行比对。文库构建与高通量测序方法: 文库构建使用赛默飞公司的 Ion Plus Fragment Library Kit 48 rxns (NO. 28950) 试剂盒进行, 将构建好的文库使用赛默飞公司的 Ion 16STM Metagenomics Kit (NO. A26216) 试剂盒进行测序, 经过 Qubit 定量和文库检测合格后, 用二代测序仪 ABIPGM 上机测序。

**1.4 观察指标及疗效评定标准** 观察血小板计数、肠道微生态、肠道菌群及细胞因子变化。所有患者于治疗 8 周后进行疗效评定: (1) 完全反应: 无出血, 血小板计数  $\geq 100 \times 10^9/L$ ; (2) 有效: 治疗后血小板计数  $\geq 30 \times 10^9/L$  并且至少比基础血小板计数增加 2 倍且没有出血; (3) 无效: 治疗后血小板计数  $< 30 \times 10^9/L$  或者血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血<sup>[2]</sup>。

**1.5 统计学方法** 应用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用 *t* 检验, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验。偏态分布的计量资料以中位数(下四分位数, 上四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料以率(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组疗效及治疗前后血小板计数比较** 治疗后, 益生菌组完全反应 0 例, 有效 5 例(50%), 无效 5 例(50%), 对照组均为无效, 差异有统计学意义( $Z = -2.517, P = 0.012$ )。治疗前, 两组血小板计数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 益生菌组血小板计数显著高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表2 两组治疗前后血小板计数比较 $[(\bar{x} \pm s), \times 10^9/L]$

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
益生菌组	10	16.80 $\pm$ 7.28	30.60 $\pm$ 13.96	-3.083	0.013
对照组	10	17.60 $\pm$ 6.04	19.30 $\pm$ 7.64	-2.466	0.036
<i>t</i>	-	-0.267	-2.245	-	-
<i>P</i>	-	0.792	0.038	-	-

**2.2 两组治疗前后肠道微生态比较** 治疗前,两组肠道多样性、厚壁菌门/拟杆菌门比值及肠型比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗8周后,益生菌组

厚壁菌门/拟杆菌门比值显著高于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组治疗前后肠道微生态比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $n(\%)$ ]

组别	例数	肠道多样性		厚壁菌门/拟杆菌门		肠型					
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前			治疗后		
						拟杆菌属富集	普氏菌属富集	瘤胃球菌属富集	拟杆菌属富集	普氏菌属富集	瘤胃球菌属富集
益生菌组	10	2.81 ± 0.63	2.50 ± 0.47	0.52 (0.37, 1.27)	2.02 (1.72, 2.53)*	6(60.0)	2(20.0)	2(20.0)	6(60.0)	3(30.0)	1(10.0)
对照组	10	2.21 ± 0.95	2.28 ± 0.81	0.96 (0.43, 1.70)	1.47 (0.43, 1.53)	6(60.0)	3(30.0)	1(10.0)	6(60.0)	3(30.0)	1(10.0)
$1/Z/\chi^2$	-	1.654	0.763	0.680	2.419	0.533			0.000		
$P$	-	0.118	0.458	0.529	0.015	0.766			1.000		

注:与同组治疗前比较, \*  $P < 0.05$

**2.3 两组治疗前后肠道菌群丰度比较** 治疗前益生菌组和对照组肠道菌群丰度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,益生菌组乳酸杆菌属丰度及

双歧杆菌属丰度均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),大肠杆菌丰度显著低于对照组( $P < 0.05$ ),两组粪球菌属丰度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

表4 两组治疗前后肠道菌群丰度比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	乳酸杆菌属		双歧杆菌属	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10	$1.41 \times 10^{-3}$ (0.00, $1.24 \times 10^{-2}$ )	$8.08 \times 10^{-3}$ (0.00, $1.31 \times 10^{-2}$ )	$2.19 \times 10^{-3}$ (0.00, $1.97 \times 10^{-2}$ )	$3.64 \times 10^{-3}$ (0.00, $2.99 \times 10^{-2}$ )
$Z$	-	0.189	2.798	0.252	3.143
$P$	-	0.850	0.004	0.811	0.002

  

组别	例数	粪球菌属		大肠杆菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10	$1.56 \times 10^{-2}$ (0.00, $3.15 \times 10^{-2}$ )	$1.75 \times 10^{-2}$ (0.00, $3.20 \times 10^{-2}$ )	$4.12 \times 10^{-2}$ ( $2.90 \times 10^{-2}$ , $3.41 \times 10^{-1}$ )	$4.03 \times 10^{-2}$ ( $3.12 \times 10^{-2}$ , $3.68 \times 10^{-1}$ )
$Z$	-	0.304	0.076	0.113	2.419
$P$	-	0.796	0.971	0.912	0.016

注:与同组治疗前比较, \*  $P < 0.05$

**2.4 两组治疗前后细胞因子变化比较** 治疗前,两组TNF- $\alpha$ 、IL-12及IFN- $\gamma$ 比较差异无统计学意义( $P >$

0.05)。治疗后,益生菌组TNF- $\alpha$ 、IL-12及IFN- $\gamma$ 均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组治疗前后细胞因子变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF- $\alpha$ (pg/ml)		IL-12 (pg/ml)		IFN- $\gamma$ (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
益生菌组	10	190.72 ± 24.96	113.82 ± 11.72*	18.88 ± 2.58	12.90 ± 1.44*	195.52 ± 34.81	135.14 ± 16.46*
对照组	10	174.57 ± 16.13	167.18 ± 16.42	20.36 ± 3.36	17.20 ± 1.15*	202.72 ± 41.31	168.05 ± 13.99*
$t$	-	-1.719	6.409	1.106	7.608	0.422	4.918
$P$	-	0.103	0.000	0.283	0.000	0.678	0.000

注:与同组治疗前比较, \*  $P < 0.05$

**2.5 不良反应** 所有患者未见明显不良反应。

### 3 讨论

**3.1** ITP 的发病机制目前尚未完全清楚,但确定是免疫耐受导致的疾病,其中抗体介导和 T 细胞介导的血小板破坏是关键。T 细胞的损伤、细胞因子失衡都是重要特点<sup>[3]</sup>。肠道菌群是居住在人体内的最主要和最多样的微生物群落,肠道菌群及其代谢产物能活化免疫细胞,参与机体获得性免疫应答<sup>[4]</sup>。目前,对 ITP 的肠道菌群研究较少。宏基因组学研究极大扩展了微生物的研究范围,可解释微生物群落多样性、种群结构及环境之间的关系,目前肠道宏基因组学常用 16SrDNA 研究。本研究用此方法检测难治性 ITP 患者的肠道生态,观察部分肠道微生物群的变化。大多数的研究结果表明疾病状态时肠道菌群的改变以乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌的相对减少和腐败梭菌等潜在致病菌的相对增多为主<sup>[5]</sup>。本研究显示,难治性 ITP 患者肠道乳酸杆菌属、双歧杆菌属丰度明显减少,大肠杆菌丰度升高,与其他疾病状态时有类似改变,提示机体免疫状态与肠道菌群有关联。已有研究发现肠道菌群可以促进分泌型免疫球蛋白 A 生成,协助维持调节 T 细胞平衡,参与肠道适应性免疫<sup>[6]</sup>。还有报道肠道微生物群可以促进 T 淋巴细胞往抑制性淋巴细胞分化,诱导免疫耐受,有助于形成适应性免疫<sup>[7]</sup>,这就提示肠道菌群改变可能会破坏免疫稳态,破坏血小板。

**3.2** 肠道细菌分为益生菌、条件致病菌和致病菌。肠道表层主要是大肠埃希菌、肠球菌,中层主要是厌氧菌,深层主要是乳酸杆菌和双歧杆菌<sup>[8]</sup>。有研究发现正常人群肠道菌中拟杆菌门和厚壁菌门占明显优势,二者占总量 90% 以上<sup>[9-10]</sup>。与一项纳入 9 例 ITP 患者与 10 名健康成人的研究相似,其粪便样本进行 16SrDNA 高通量测序比较,也发现 ITP 患者肠道菌群存在拟杆菌增多,厚壁菌减少的情况<sup>[11]</sup>。用宏基因组学分析粪便,ITP 患者可以检测到 8 个菌门,正常对照者检测到 10 个菌门,ITP 厚壁菌门比例下降,肠道菌群发生了倾斜,且检测到血小板活化状态与肠道菌群构成相关<sup>[11]</sup>。本研究只对丰度排前五的菌门进行分析,未能完全反映菌门水平的变化。有报道长期服用益生菌和益生元调整肠道菌群,可发挥疾病治疗作用<sup>[12]</sup>。本研究发现,治疗前难治性 ITP 乳酸杆菌属、双歧杆菌属丰度下降,大肠杆菌丰度增加。补充益生菌后,在益生菌组中,乳酸杆菌属、双歧杆菌属丰度增加明显,大肠杆菌丰度下降,与治疗前比较差异有统计学意义;与对照组治疗后比较,

变化也有统计学意义,支持补充益生菌有治疗作用。

**3.3** 肠道菌群失调可引起肠道黏膜屏障受损,内毒素及致病菌可入血,引起机体产生炎症介质释放诱发人体一系列炎症和免疫反应。有随机对照试验证明,补充有多种微生物的益生菌剂,可以降低患者的炎症细胞因子水平,包括 TNF- $\alpha$ 、IL-12<sup>[13]</sup>。肠道菌群对免疫的影响机制一直在研究中。有实验设计用 Schaedler 菌群,做出结肠炎动物模型,发现其通过 MYD88 信号转导,由 IL-12 和 IFN- $\gamma$  等共同调控,揭示了肠道菌群和肠道屏障的关系<sup>[14]</sup>。本研究结果与前面的研究有共同之处。提示检测某些炎症因子表达可以协助评估疾病变化。提示对于难治性 ITP,补充乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌,可协助控制机体炎症反应,减轻免疫失衡。益生菌治疗后,伴随肠道双歧杆菌和乳酸杆菌含量升高,大肠杆菌下降,炎症细胞因子下降明显,血小板改善明显,提示免疫异常有改善。关于机体免疫和肠道菌群的机制有多个研究,拟杆菌门代表脆弱拟杆菌可通过合成多聚糖使 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Foxp3<sup>+</sup> 调节 T 细胞,引起免疫抑制,维持机体免疫稳态<sup>[15]</sup>。治疗艾滋病患者时补充益生菌,发现其可以降低 CD4<sup>+</sup> 的活化过程,改变机体免疫状态<sup>[16]</sup>。肠道菌群的代谢产物,如短链脂肪酸、乙酸丙酸丁酸通过不同的通路作用于 T 淋巴细胞,但都参与了宿主免疫状态的改变<sup>[17]</sup>。尤其肠道微生物相关分子模式,这是一类由肠道微生物表达的、反映微生物进化水平的分子。其中 Toll 样受体,是肠道免疫系统介导识别和杀灭细菌的重要组成部分,有维持肠道稳态的作用,其表达与拟杆菌、肠杆菌及肠球菌的含量呈正相关,与双歧杆菌和乳酸杆菌的含量呈负相关<sup>[18]</sup>,这突出了双歧杆菌、乳酸杆菌及肠球菌等的重要性。

**3.4** 本研究初步表明,难治性 ITP 存在肠道菌群失调,炎症细胞因子也有变化,用环孢素、达那唑加益生菌治疗组,比较未加益生菌治疗组,血小板数值升高较明显,肠道菌群有改善,炎症因子下降明显。提示补充益生菌制剂可以改善肠道益生菌群的丰度,改善肠道菌群平衡,有利于提高 ITP 的血小板数值,可以作为治疗 ITP 的一种策略。本研究由于样本较少,且只专注于部分菌群的研究,具有局限性。期待未来有大样本随机对照研究,进一步探讨益生菌对难治性 ITP 治疗的影响。

### 参考文献

[1] Jackson MA,Verdi S,Maxan ME, et al. Gut microbiota associations

- with common diseases and prescription medications in a population-based cohort [J]. *Nat Commun*, 2018,9(1): 2655.
- [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020,41(8): 617-623.
- [3] Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *J Clin Med*, 2017,6(2):16.
- [4] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Eng J Med*, 2016,375(24): 2369-2379.
- [5] 薛越,王青青. 肠道菌群与恶性肿瘤的研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2016,31(1):9-13.
- [6] Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017,17(4):219-232.
- [7] Lui JB, McGinn LS, Chen Z. Gut microbiota amplifies host-intrinsic conversion from the CD8 T cell lineage to CD4 T cells for induction of mucosal immune tolerance[J]. *Gut Microbes*, 2016,7(1):40-47.
- [8] 郑舒月,彭艳梅,张静怡,等. 肠道菌群对肿瘤免疫治疗的影响[J]. *中日友好医院学报*, 2020,34(2):104-106.
- [9] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010,464(7285): 59-65.
- [10] Pei Z, Xiaowei W, Yajuan L, et al. Exploring the characteristics of intestinal microbiota in hematologic malignancy patients via 16s rDNA high-throughput sequencing[J]. *Clin Lab*, 2021,67(2):251-260.
- [11] Liu C, Cheng L, Ji L, et al. Intestinal microbiota dysbiosis play a role in pathogenesis of patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Thromb Res*, 2020,190:11-19.
- [12] Yoo JY, Kim SS. Probiotics and prebiotics: present status and future perspectives on metabolic disorders[J]. *Nutrients*, 2016,8(3): 173.
- [13] Luu M, Weigand K, Wedi F, et al. Regulation of the effector function of CD8<sup>+</sup> T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):14430.
- [14] Zaharuddin L, Mokhtar NM, Muhammad Nawawi KN, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019,19(1): 131.
- [15] Eftychi C, Schwarzer R, Vlantis K, et al. Temporally distinct functions of the cytokines IL-12 and IL-23 drive chronic colon inflammation in response to intestinal barrier impairment[J]. *Immunity*, 2019, 51(2):367-380.
- [16] Tang C, Ding R, Sun J, et al. The impacts of natural polysaccharides on intestinal microbiota and immune responses—a review[J]. *Food Funct*, 2019,10(5):2290-2312.
- [17] Feria MG, Tabora NA, Hernandez JC, et al. Effects of prebiotics and probiotics on gastrointestinal tract lymphoid tissue in HIV infected patients[J]. *Rev Med Chil*, 2017,145(2):219-229.
- [18] 吴敏,刘伶. 免疫性血小板减少症患者肠道菌群宏基因组学研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(2):139-142.
- [收稿日期 2021-06-10][本文编辑 余军 韦颖]

#### 本文引用格式

黄晓春,秦丽娟,莫秋玉. 益生菌治疗难治性原发性免疫性血小板减少症的疗效及对肠道菌群变化的影响[J]. *中国临床新医学*, 2022,15(1):69-73.