

Probiotics in the Management of Hepatic Diseases: Underlying Mechanisms and Clinical Applications

Omid Eslami¹,
Alireza Farsinejad²,
Alireza Khanahmad^{3,4}

¹ Assistant Professor, Gastroenterology and Hepatology Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

² Associate Professor, Stem Cells and Regenerative Medicine Innovation Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

³ MSc, Department of Hematology and Medical Laboratory Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

⁴ Shahreza Health Network, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

(Received September 30, 2025; Accepted February 22, 2026)

Abstract

Liver diseases are among the most important public health issues globally, associated with significant mortality and disability. Increasing evidence indicates that an imbalance in the gut microbiome, known as dysbiosis, contributes to the development and progression of various liver conditions. This relationship is mediated through the gut-liver axis, where increased intestinal permeability caused by dysbiosis facilitates the transport of microbial products such as lipopolysaccharides to the liver via the portal vein and promotes liver damage by activating inflammatory pathways. In this context, probiotics, live beneficial microorganisms, promote host health by restoring intestinal microbial balance, strengthening the intestinal epithelial barrier, inhibiting inflammatory pathways, and modulating immunity. They are proposed as a novel, low-complication approach in the management of various liver diseases. The present study aims to use a narrative approach to review the hepatoprotective mechanisms of probiotics and summarize the available clinical evidence on their efficacy and safety in the management of liver diseases, including metabolic syndrome-associated fatty liver disease (MASLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), viral and autoimmune hepatitis, cirrhosis, and primary liver malignancies. Findings from numerous studies indicate that probiotic administration can improve liver function parameters, reduce inflammatory markers, diminish fibrosis, and even increase response to standard treatments in some of these diseases through the aforementioned mechanisms. However, the significant heterogeneity in study results, the diversity of strains used, different doses, and safety concerns, especially in patients with immunodeficiency or advanced liver disease, make it increasingly clear that larger, well-designed clinical studies are needed to determine optimal strains, effective doses, and standardized durations of use before widespread clinical administration.

Keywords: Liver cancer, *Lactobacillus* spp., Gut-liver axis, Probiotic supplements, Gut microbiome

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (255): 77-94 (Persian).

Corresponding Author: Alireza Farsinejad - Stem Cells and Regenerative Medicine Innovation Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran. (E-mail: farsinejad239@gmail.com) & Alireza Khanahmad- Department of Hematology and Medical Laboratory Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran (Email: alirezakhanahmad98@gmail.com)

پروبیوتیک‌ها در درمان بیماری‌های کبدی: مکانیسم‌ها و کاربردهای بالینی

امید اسلامی^۱

علیرضا فارسی‌نژاد^۲

علیرضا خان‌احمد^{۳،۴}

چکیده

بیماری‌های کبدی از مهم‌ترین مشکلات سلامت عمومی در جهان هستند که با مرگ‌ومیر و ناتوانی قابل توجهی همراه می‌باشند. شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که میکروبیوم روده و اختلال در تعادل آن، که به دیس‌بیوزیس معروف است، نقش کلیدی در بیماری‌زایی و پیشرفت طیف وسیعی از بیماری‌های کبدی دارند. این ارتباط از طریق محور روده-کبد برقرار می‌شود؛ به این صورت که افزایش نفوذپذیری روده ناشی از دیس‌بیوزیس، انتقال محصولات میکروبی مانند لیپولی ساکاریدها را به کبد از طریق ورید پورت تسهیل کرده و با فعال سازی مسیرهای التهابی، به آسیب کبدی دامن می‌زند. در این راستا، پروبیوتیک‌ها به عنوان میکروارگانیسم‌های زنده و سودمند، با بازگرداندن تعادل میکروبی روده، تقویت سد اپیتلیوم روده، مهار مسیرهای التهابی و تعدیل ایمنی، سلامت میزبان را ارتقا می‌بخشند و به عنوان یک رویکرد نوین و کم عارضه در مدیریت انواع بیماری‌های کبدی مطرح می‌شوند. مقاله‌ی حاضر، با هدف مرور روایتی مکانیسم‌های محافظت کبدی پروبیوتیک‌ها و جمع‌بندی شواهد بالینی موجود در مورد کارایی و ایمنی آن‌ها در مدیریت بیماری‌های کبدی شامل بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک (MASLD)، استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)، هپاتیت‌های ویروسی و خودایمن، سیروز و بدخیمی‌های اولیه کبدی طراحی شده است. یافته‌های حاصل از مطالعات متعدد حاکی از آن است که تجویز پروبیوتیک‌ها می‌تواند از طریق مکانیسم‌های ذکر شده، به بهبود پارامترهای عملکرد کبد، کاهش نشانگرهای التهابی، کند کردن روند فیروز و حتی افزایش پاسخ به درمان‌های استاندارد در برخی از این بیماری‌ها منجر شود. با این وجود، ناهمگونی قابل توجه در نتایج مطالعات، تنوع سویه‌های مورد استفاده، دوزهای متفاوت و نگرانی‌های ایمنی به ویژه در بیماران با نقص ایمنی یا بیماری پیشرفته کبدی، ضرورت انجام پژوهش‌های بالینی گسترده‌تر و طراحی شده را برای دستیابی به سویه‌های بهینه، دوز مؤثر و مدت زمان مصرف استاندارد، پیش از کاربرد بالینی وسیع، آشکار می‌سازد.

واژه‌های کلیدی: سرطان کبد، *Lactobacillus spp*، محور روده-کبد، مکمل‌های پروبیوتیک، میکروبیوم روده

Email: farsinejad239@gmail.com

Email: alirezakhanahmad98@gmail.com

مؤلف مسئول: علیرضا فارسی‌نژاد - کرمان: دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

علیرضا خان‌احمد - کرمان: دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۱. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده فیزیولوژی بالینی و پایه، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲. دانشیار، رکن نوآوری سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳. کارشناس ارشد، گروه هماتولوژی و علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۴. شبکه‌ی بهداشت و درمان شهرضا، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۸/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۷/۲۳ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱۲/۳

مقدمه

بیماری‌های کبدی از مهم‌ترین و خطرناک‌ترین بیماری‌ها به شمار می‌روند که سالانه حدود ۲ میلیون نفر را به کام مرگ می‌کشانند. این بیماری‌ها به عنوان یازدهمین عامل مرگ‌ومیر مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌اند (۱). عوامل مختلفی می‌توانند سلامت کبد را به خطر انداخته و طیف وسیعی از بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های متابولیک کبد شامل کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD) و فرم شدیدتر آن، استئاتوهپاتیت غیرالکلی (Nonalcoholic steatohepatitis; NASH)، هپاتیت ویروسی، هپاتیت خودایمن کبدی، سیروز، نارسایی حاد کبد، بیماری‌های ارثی کبد (شامل بیماری ویلسون و هموکروماتوز ارثی) و بدخیمی‌های کبدی را ایجاد کنند (۲، ۳). با توجه به گستردگی این بیماری‌ها، طراحی راهبردهای نوین درمانی ضروری به نظر می‌رسد.

اولین رویکرد اساسی در درمان بیماری‌های متابولیک کبدی اصلاح سبک زندگی است. کاهش وزن و اصلاح رژیم غذایی نقش موثری در کاهش چربی و بهبود عملکرد کبد ایفا می‌کند (۴). با توجه به این که سهم قابل توجهی از بیماری‌های کبدی در اثر مصرف بی‌رویه‌ی مشروبات الکلی ایجاد می‌شود، پرهیز از مصرف الکل را می‌توان از مهم‌ترین عوامل در پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های کبدی از جمله هپاتیت الکلی، فیروز، سیروز و کارسینوم سلول کبدی (Hepatocellular carcinoma; HCC) دانست (۵). اگر چه درمان‌های دارویی برای برخی از بیماری‌های کبدی در دسترس هستند، اما نگرانی‌ها در مورد عوارض جانبی و محدودیت در کارایی آن‌ها، زمینه را برای توسعه‌ی روش‌های نوین از جمله ایمونوتراپی و ژن‌درمانی فراهم نموده است (۶). با این حال، ایجاد عوارض جانبی این رویکردهای رایج، توجه پژوهشگران را به سوی توسعه روش‌های نوینی همچون ایمونوتراپی و ژن‌درمانی

جلب کرده است. با وجود پتانسیل درمانی این رویکردها، هزینه‌های بالا و نگرانی‌های قابل توجه درباره ایمنی و پیامدهای ناخواسته، کاربرد بالینی آن‌ها را نیز محدود می‌سازد (۷-۹).

پس از اولین تغذیه‌ی نوزاد، نخستین جمعیت باکتریایی در سیستم گوارشی مستقر می‌شوند. سپس، در طول دوران زندگی و با توجه به عوامل و شرایط ژنتیکی و محیطی، جمعیت باکتریایی روده گسترده‌تر و متنوع‌تر می‌گردد (۱۰). میکروبیوم روده به صورت دائمی و پویا با سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های ایمنی مجاور در ارتباط است و نقش بسیار مهمی در تضمین سلامت دستگاه گوارش ایفا می‌کند. بنابراین، برهم خوردن تعادل میکروبیوم روده، که به دیس‌بیوزیس (Dysbiosis) معروف است، نیز با اختلال در سیستم ایمنی و یکپارچگی سلول‌های اپی‌تلیال، موجب ایجاد مشکلات سیستمیک در بدن انسان می‌گردد (۱۱-۱۳). نتایج مطالعات متعدد نشان داده است که دیس‌بیوزیس می‌تواند منجر به اختلالات کبدی شده و بازیابی تعادل میکروبی روده، می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی در مدیریت این بیماری‌ها سودمند باشد (۱۴-۱۸).

بر اساس تعریف ارائه شده توسط جامعه علمی بین المللی پروبیوتیک و پره‌بیوتیک، پروبیوتیک‌ها باکتری‌های زنده‌ای هستند که اگر به میزان کافی تجویز شوند، می‌توانند برای سلامت میزبان سودمند باشند (۱۹). پروبیوتیک‌ها قادرند از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله بازیابی تعادل میکروبی، مهار رشد میکروارگانیسم‌های پاتوژن، بهبود عملکرد سد روده و همچنین تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش مهمی در سلامت عمومی بدن انسان ایفا کنند (۲۰-۲۳). با این حال، نقش پروبیوتیک‌ها در القای سلامت کبد و کارایی آن‌ها در مدیریت بیماری‌های غیر بدخیم و بدخیم کبدی، به طور کامل مشخص نشده است.

با توجه به اهمیت محور روده-کبد در پاتوژنز طیف وسیعی از بیماری‌های کبدی، پژوهش حاضر به ارائه‌ی

مروری تحلیلی از شواهد موجود درباره اثرات بالقوه‌ی مکمل‌های پروبیوتیک بر شاخص‌های مرتبط با سلامت کبد می‌پردازد. در این مطالعه، همچنین، به مرور مکانیسم‌های محافظت از کبد توسط باکتری‌های پروبیوتیک، نتایج پژوهش‌های آزمایشگاهی و بالینی گذشته پرداخته تا پزشکان و پژوهشگران را از اثربخشی احتمالی تجویز مکمل‌های پروبیوتیک در بیماران کبدی آگاه سازد. لازم به ذکر است که مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق سازمانی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تأیید شد (کد اخلاق: IR.KMU.AH.REC.1404.176).

محور روده-کبد (Gut-liver axis)

ارتباط میکروبیوم روده با ارگان‌های خارج روده‌ای مختلفی از جمله کلیه، مغز، قلب و سیستم استخوانی اثبات شده است. حضور ورید پورت، ارتباط تنگاتنگ و دوطرفه‌ی ساختاری و عملکردی بین روده و کبد نیز ایجاد کرده است، به‌طوری که این محور، نقش کلیدی در سلامت دستگاه گوارش ایفا می‌نماید (۲۴).

نفوذپذیری سلول‌های اپی‌تلیال روده به‌وسیله‌ی پروتئین‌های اتصال محکم شامل کلودین، آکلودین و ZO-1 کنترل می‌شود. آنتی‌ژن‌های مشتق از مواد غذایی یا پاتوژن‌ها که بتوانند از این سد عبور کنند توسط سلول‌های دندریتیک شناسایی شده و به سیستم ایمنی اکتسابی معرفی می‌شوند (۲۵). آنتی‌ژن‌هایی همچون لیپولی ساکاریدها و فلاژلین از طریق گیرنده‌های سیستم ایمنی شامل Toll-like receptors و Nod-like receptors مسیر فاکتور هسته‌ای κ B (Neuclear factor κ B; NF- κ B) را فعال نموده و موجب ترشح فاکتورهای التهابی می‌شوند (۲۵). در صورت آسیب سد روده، مقادیر فراوان مواد سمی شامل الگوهای مولکولی وابسته به پاتوژن، الگوهای مولکولی وابسته به آسیب و باکتری‌های روده از طریق جریان خون پورتال به کبد وارد می‌شوند. ورود این مواد به کبد موجب فعال شدن ماکروفاژهای کبدی کوپفر شده

و سایتوکاین‌های التهابی تولید می‌شود (۲۶). بنابراین، از لحاظ فیزیولوژیک، این محور اهمیت ویژه‌ای در دفاع میزبان علیه مواد سمی و مضر دارد و به تعدیل سیستم ایمنی بدن کمک می‌کند (۲۷).

پروبیوتیک‌ها از طریق چندین مکانیسم مولکولی موجب تخفیف بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک (MASLD) و استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) می‌شوند. آن‌ها میکروبیوتای روده را تعدیل کرده، تنوع میکروبی را بازسازی نموده و باکتری‌های بیماری‌زا را کاهش می‌دهند. به علاوه، یکپارچگی سد روده را با ارتقای ترشح موسین و پروتئین‌های اتصال محکم تقویت می‌کنند و از انتقال مواد مضر مانند لیپولی ساکارید (LPS) جلوگیری می‌نمایند. همچنین، پروبیوتیک‌ها تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر را افزایش می‌دهند که متابولیسم لیپید کبدی را از طریق مهار لیپوژنز و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب تنظیم می‌کنند. پروبیوتیک‌ها قادرند پاسخ‌های التهابی را با کاهش بیان مسیرها و سیتوکین‌های پیش‌التهابی تعدیل نموده و مسیرهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی مرتبط با متابولیسم و التهاب را نیز تعدیل نمایند. علاوه بر موارد مذکور، پروبیوتیک‌ها با متابولیت‌های منشأ گرفته از روده، مانند اسیدهای صفراوی، تعامل کرده و بر سیگنال‌دهی لیپید در کبد تأثیر می‌گذارند (۳۱-۲۸). با این حال باید در نظر داشت که ارتباط روده و کبد یک‌طرفه نیست و کبد نیز با ترشح اسیدهای صفراوی و ایموگلوبولین A (IgA) به کنترل جمعیت میکروبی روده کمک می‌کند (۳۲).

اسیدهای صفراوی، موادی هستند که در نتیجه‌ی متابولیسم کلسترول در کبد ایجاد شده و از طریق مجاری صفراوی به روده می‌ریزند. در ادامه، با تشکیل میسل به جذب چربی و ویتامین‌های محلول در چربی کمک می‌کنند و از انتهای روده باریک باز جذب شده و به کبد بازمی‌گردند. اسیدهای صفراوی نیز قادر به تأثیرگذاری و تأثیرپذیری از میکروبیوم روده

می‌باشند (۳۲، ۳۳). میکروبیوم با تبدیل اسیدهای صفراوی اولیه به اشکال ثانویه و اصلاح شده، مسیرهای سیگنالینگ کلیدی مانند FXR و TGR5 را تنظیم کرده و بر سنتز اسیدهای صفراوی، هومئوستاز گلوکز، متابولیسم لیپیدها و مصرف انرژی تأثیر می‌گذارد. در مقابل، اسیدهای صفراوی با اثرات ضد میکروبی مستقیم و انتخاب باکتری‌های متابولیزه کننده، ترکیب میکروبیوتا را شکل می‌دهند. این رابطه متقابل، همچنین، تحت تأثیر شدید رژیم غذایی (مانند رژیم‌های پرچرب قرار دارد، که محور روده-کبد را به محوری اساسی و پیچیده تبدیل می‌کند که در پاتوژن بیماری‌هایی مانند کبد چرب غیرالکلی و چاقی نیز نقش اساسی ایفا می‌کند (۳۳، ۳۴).

پروبیوتیک‌ها با ایجاد تعادل در میکروبیوم روده قادرند بر کارکرد صفرا تأثیر گذار باشند. در حالت طبیعی، نمک‌های صفراوی کتونوگه به عنوان سورفکتانت عمل نموده و با کمک به تشکیل میسل، جذب کلسترول را در روده‌ی کوچک تسهیل می‌کند. با مصرف پروبیوتیک‌های سویه لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتیریا، اسیدهای صفراوی دکونژوگه شده و بنابراین، جذب کلسترول با مشکل مواجه می‌شود. Miremadi و همکاران مشاهده نمودند که باکتری‌های *L. acidophilus* ASCC 15820، *L. zeae* ASCC 2410، *L. rhamnosus* ASCC 2607 و *L. plantarum* ASCC 279 بیش‌ترین توانایی دکونژوگاسیون را در برابر ۱۴ پروبیوتیک بررسی شده در شرایط آزمایشگاهی داشتند. این پژوهشگران بر نیاز به بررسی درون تنی توانایی دکونژوگاسیون اسیدهای صفراوی توسط پروبیوتیک‌ها تأکید نمودند (۳۵).

پروبیوتیک‌ها در درمان کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک (MASLD) و استئوهپاتیت غیرالکلی (NASH) در گذشته، MASLD با نام بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; NAFLD) نیز شناخته می‌شد، با تجمع چربی در کبد

افراد غیر مصرف کننده‌ی الکل همراه بوده و از مشکلات عمده‌ی سلامت عمومی به شمار می‌رود. این بیماری در ۸۰-۹۰ درصد موارد به صورت یک استاتوز کبدی (کبد چرب) ساده بروز می‌نماید و در ۱۰-۲۰ درصد مبتلایان به صورت NASH پیشرفت می‌کند. این بیماری می‌تواند در نهایت منجر به فیروز، سیروز و HCC شود (۳۸-۳۶). شیوع این بیماری با گذشت زمان افزایش چشمگیری داشته و در مطالعات اخیر، در حدود ۳۲/۴ درصد جمعیت جهان تخمین زده شده است. MASLD در مردان بیش‌تر از زنان گزارش شده است (۳۹). تشخیص MASLD باید براساس تکنیک‌های تصویر برداری و بررسی بافت کبدی صورت گیرد و بررسی ترانس آمینازهای کبدی جهت تشخیص MASLD توصیه نمی‌شود چرا که سطح آن‌ها در ۵۰-۸۰ درصد مبتلایان طبیعی است (۳۷). با توجه به شیوع بالای این بیماری و امکان پیشرفت آن به مراحل کشنده، بررسی عوامل درمانی کارآمد، ضروری به نظر می‌رسد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوم روده در بیماری MASLD/NASH به طور قابل توجهی تغییر می‌کند؛ به عنوان مثال، Su و همکاران در یک مطالعه‌ی مروری نظام‌مند و فراتحلیل به بررسی و تحلیل ترکیب میکروبیوم روده‌ی ۸۹۴ بیمار مبتلا به MASLD پرداختند. نتیجه‌ی این مطالعه نشان داد، شاخص‌های مرتبط با تنوع (α -diversity indices)، از جمله شاخص‌های Shannon و Chao-1 در این بیماران به طور نسبی کم‌تر از افراد سالم می‌باشد (لازم به ذکر است تنوع آلفا، غنا و یکنواختی جامعه میکروبی درون یک نمونه را به صورت کمی نشان می‌دهد و با شاخص‌هایی مانند Chao-1 (تخمین گر غنا) و Shannon (ترکیب غنا و یکنواختی) اندازه‌گیری می‌شود. این شاخص‌ها برای ارزیابی تنوع درون نمونه‌ای، مقایسه گروه‌ها و تشخیص دیس‌بیوزیس در مطالعات میکروبیوم و بیماری‌ها کاربرد دارند). همچنین میزان باکتری *Coprococcus* و باکتری‌های خانواده‌ی

Ruminococcaceae در این افراد به طور قابل توجهی کم‌تر و باکتری‌های *Escherichia* و *Fusobacterium* بیش‌تر از افراد سالم است. این تغییرات موجب تشدید فعالیت مسیرهای التهابی در بیماران MASLD می‌شود (۴۰). با توجه به قابلیت پروبیوتیک‌ها در بازگرداندن تعادل میکروبی و تنظیم پاسخ‌های ایمنی، می‌توان از آن‌ها در تسهیل روند درمان بیماران MASLD استفاده نمود (جدول شماره ۱). مطالعه‌ی مروری نظام‌مند و فراتحلیل گسترده‌ای که توسط Pan و

همکاران منتشر شد نشان داد که مکمل‌های پروبیوتیک قادرند فیروز کبدی، آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالن فسفاتاز (ALP)، شاخص توده‌ی بدنی را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد اما قادر نیست سطح آنزیم گاما گلو تامیل ترانسفراز (GGT) را کاهش دهد (۴۱). این نتایج در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به سیروز کبدی بودند نیز تایید شد؛ با این تفاوت که در این بیماران سطح GGT نیز به طور معنی‌داری کاهش یافت (۴۲).

جدول شماره ۱: تعدادی از مطالعات کارآزمایی بالینی که در ده سال اخیر با هدف بررسی کارایی مکمل‌های پروبیوتیک در بیماران

MASLD/NASH انجام شده است

نویسنده‌ی اول سال چاپ (منبع)	حجم نمونه (مرد/زن)	گروه کنترل (تعداد)	گروه مداخله	دوز مصرفی	یافته‌های اصلی
Escouto ۲۰۲۳ (۴۳)	۴۸ (۳۸/۱۰)	دارونما (۲۵)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>	یک کپسول در روز، حاوی دو میلیارد CFU به مدت ۶ ماه	- عدم ایجاد تغییرات معنی‌دار در فیروز، استاتوز و فعالیت التهابی کبد پس از انجام مداخله - کاهش معنی‌دار نسبت AST/platelet پس از انجام مداخله
Nor ۲۰۲۱ (۴۴)	۳۹ (۱۱/۲۸)	دارونما (۲۲)	ساشه پروبیوتیک MCP BCMC حاوی: <i>Lactobacillus acidophilus</i> BCMC 12,130 <i>Lactobacillus casei</i> subsp. BCMC 12,313 <i>Lactobacillus lactis</i> BCMC 12,451 <i>Bifidobacterium bifidum</i> BCMC 02290 <i>Bifidobacterium infantis</i> BCMC 02129 <i>Bifidobacterium longum</i> BCMC 02120	دو ساشه در روز، هر کدام حاوی ۳۰ میلیارد CFU به مدت ۶ ماه	- عدم ایجاد تغییرات معنادار در گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید و ALT - پایداری سبزی سیستم ایمنی در غشای موکوزی روده - جلوگیری از افزایش نفوذپذیری دیواره‌ی روده بیماران
Ahn ۲۰۱۹ (۴۵)	۶۵ (۳۲/۳۳)	دارونما (۳۵)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CBT LA1 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CBT LR5 <i>Lactobacillus casei</i> subsp. CBT LPC5 <i>Pediacoccus pentosaceus</i> CBT SL4 <i>Bifidobacterium lactis</i> CBT BL3 <i>Bifidobacterium breve</i> CBT BR3	گزارش نشده (مدت مصرف: ۱۲ هفته)	- کاهش معنی‌دار حجم چربی (fat fraction) کبد در گروه مداخله پس از گذشت سه ماه - کاهش معنی‌دار سطح کلسترول، تری گلیسرید و TNF- α - عدم تغییر معنی‌دار گلوکز، انسولین، لیپوپولی ساکاریدها و ترانس آمینازهای ALT و AST - بهبود معنی‌دار NAFLD activity score
Duseja ۲۰۱۹ (۴۶)	۳۹ (۱۱/۲۸)	دارونما (۲۰)	کپسول پروبیوتیک حاوی: <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 24733 <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 24730 <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 24735 <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> DSM 24734 <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 24736 <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM 24737 <i>Bifidobacterium breve</i> DSM 24732 <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 24731	۶۷۵ میلیارد باکتری در روز، به مدت یک سال	- کاهش آسیب (بالونی شدن) سلول‌های کبدی و فیروز کبد در گروه مداخله - کاهش سطح بلی‌روبین و آلکالن فسفاتاز سرمی در گروه مداخله - کاهش سطح ترانس آمینازهای ALT و AST در هر دو گروه مداخله و کنترل
Kobyliak ۲۰۱۸ (۴۷)	۵۸ (۲۹/۲۹)	دارونما (۲۸)	ساشه‌ی پروبیوتیک با نشان تجاری Symbiter حاوی ۱۴ گونه پروبیوتیک <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Acetobacter</i> , <i>Propionibacterium</i>	یک عدد ساشه‌ی ۱۰ گرمی در روز، به مدت ۸ هفته	- کاهش معنی‌دار شاخص چربی کبد (FLI)، AST، GGT، تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL و VLDL - کاهش معنی‌دار مارکرهای التهابی TNF- α و IL-6 و عدم تغییر معنی‌دار مارکرهای التهابی IL-1 β و IL-8
Abdel Monem ۲۰۱۷ (۴۸)	۳۰ (۱۳/۱۷)	عدم دریافت پروبیوتیک (۱۵)	کپسول <i>Acidophilus</i> حاوی: <i>Lactobacillus acidophilus</i>	سه کپسول در روز، هر کدام حاوی ۲ میلیارد باکتری زنده به مدت یک ماه	- کاهش سطح ترانس آمینازهای کبدی
Famouri ۲۰۱۷ (۴۹)	۶۴ (۳۲/۳۲)	دارونما (۳۲)	کپسول Prokid حاوی: <i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC B3208 <i>Bifidobacterium lactis</i> DSMZ 32269 <i>Bifidobacterium bifidum</i> ATCC SD6576 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> DSMZ 21690	یک کپسول در روز، حاوی ۱۳ میلیارد باکتری به مدت ۱۲ هفته	- کاهش معنی‌دار سطح ترانس آمینازهای ALT و AST در گروه مداخله - کاهش محیط دور کمر بعد از انجام مداخله - بهبود نتایج سونوگرافی در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل
Manzhali ۲۰۱۷ (۵۰)	۷۵ (۴۸/۲۷)	دارونما (۳۷)	کپسول Lactiale حاوی: <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	یک کپسول در روز، حاوی ۱۰۰ میلیون باکتری به مدت ۱۲ هفته	- کاهش معنی‌دار میزان سفتی (stiffness) کبد - کاهش غیرمعنی‌دار GGT - افزایش تشابه میکروبیوم مدفوع به الگوی طبیعی پس از انجام مداخله
Abbaszadeh ۲۰۱۶ (۵۱)	۴۲ (۱۴/۲۸)	دارونما (۲۱)	کپسول Lactocare حاوی: <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	دو کپسول در روز، هر کدام حاوی ۶۱۸ میلیارد CFU به مدت ۸ هفته	- کاهش معنی‌دار سطح انسولین، مقاومت به انسولین و IL-6 در گروه مداخله - کاهش معنی‌دار سطح TNF- α در هر دو گروه مداخله و کنترل

پروبیوتیک‌ها در درمان هپاتیت خودایمن و ویروسی هپاتیت واژه‌ای عمومی است که به التهاب بافت کبد اطلاق می‌شود. هپاتیت می‌تواند به دلایل مختلفی از جمله واکنش‌های خودایمن و عفونت ویروسی ایجاد شود. شیوع هپاتیت خودایمن در جمعیت جهان ۱۷,۴۴ نفر به ازای هر صد هزار نفر برآورد شده است. اگر چه مکانیسم دقیق پاتوفیزیولوژی این بیماری مشخص نیست، عوامل ژنتیک و اپی ژنتیک، وجود HLA-DR3 و HLA-DR4، عوامل محیطی و اختلال در سیستم ایمنی، به عنوان عوامل مستعد کننده‌ی این بیماری در نظر گرفته می‌شوند (۵۲). طبق جدیدترین گایدلاین انجمن آمریکایی مطالعه بیماری‌های کبد، برای درمان هپاتیت خودایمن بر حسب شرایط و شدت بیماری، عوامل دارویی متفاوتی استفاده می‌شود. با این حال، با توجه به پیچیدگی پاتوفیزیولوژی بیماری و عوارض جانبی داروها، درمان هپاتیت خودایمن با چالش‌هایی مواجه است (۵۳).

هپاتیت علاوه بر دلایل خودایمن، می‌تواند به دلیل عفونت ویروسی ایجاد شود. هپاتیت ویروسی از جمله مهم‌ترین بیماری‌های درگیرکننده‌ی سلامت عمومی در جهان است. این بیماری که عمدتاً توسط پنج ویروس هپاتیت A، B، C، D و E ایجاد می‌شود شیوع بسیار بالایی داشته و با گذشت زمان، شیوع این بیماری افزایش یافته است (۵۴، ۵۵). با توجه به اهمیت این بیماری، سازمان جهانی بهداشت برنامه‌ی خود برای مقابله‌ی جدی با این بیماری را تا سال ۲۰۳۰ ارائه نموده است (۵۶). هپاتیت ویروسی می‌تواند زمینه را برای ابتلای فرد به HCC و سیروز کبدی فراهم نماید. درمان‌های استاندارد برای هپاتیت ویروسی با تمرکز بر به حداقل رساندن بار ویروسی و جلوگیری از عوارض طولانی مدت از طریق درمان‌های ضد ویروسی هدفمند، به میزان قابل توجهی بهبود یافته‌اند. پیشرفت‌های مداوم و درک کامل از پیامدهای مدیریت هپاتیت ویروسی برای درمان مؤثر و مراقبت از بیمار ضروری است (۵۷).

با توجه به تاثیر میکروبیوم روده بر پاسخ‌های ایمنی و نفوذپذیری روده، تغییر در ترکیب این باکتری‌ها می‌تواند در پاتوفیزیولوژی هپاتیت نقش موثری ایفا کند. پاسخ‌های ایمنی علیه میکروارگانیزم‌های پاتوژن یا میکروبیوم روده می‌تواند منجر به ایجاد واکنش‌های متقاطع با آنتی‌ژن‌های کبدی گردد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه پروتئین FtsZ باکتریایی می‌تواند با ایزوتیپ ۵ بتاتوبولین انسانی (TBB-5) نیز واکنش داده و به این ترتیب در پاتوفیزیولوژی هپاتیت خودایمن نقش ایفا کند. همچنین، آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه مایکوپلازما و آنزیم بتاگالاکتوزیداز باکتری *Lactobacillus delbrueckii* قادرند با اپی توپ‌های میتوکندریایی واکنش متقاطع بدهند که این واکنش در بیماران کلاتریت صفراوی اولیه گزارش شده است. Wei و همکاران، کاهش تنوع α ، تغییر در ترکیب میکروبیوم روده در سطح جنس یا genus (و نه شاخه یا phylum)، از بین رفتن باکتری‌های بی‌هوازی اجباری روده و رشد و تکثیر پاتوبیونت‌هایی همچون *Veillonella dispar* را مرتبط با ایجاد هپاتیت خودایمن و دارای ارتباط مستقیم با سطح AST و التهاب کبد نشان دادند. در این مطالعه نشان داده شد که میزان باکتری‌های *Clostridiales*، *Ruminococcaceae*، *Rikenellaceae*، *RF39*، *Oscillospira*، *Parabacteroides* و *Coproccoccus* در بیماران هپاتیت خودایمن کاهش یافته و میزان باکتری‌های *Streptococcus*، *Klebsiella*، *Veillonella* و *Lactobacillus* افزایش یافته است (۵۸). در مطالعه‌ی Aly و همکاران، مشخص گردید که تنوع α در بیماران مبتلا به مراحل شدید و نهایی ویروس هپاتیت C نیز کاهش می‌یابد و تعادل میکروبی روده در این بیماران نیز برهم می‌خورد؛ به طوری که تعداد باکتری‌های شاخه‌ی *Bacteroidetes* و جنس *Prevotella* و *Faecalibacterium* در این بیماران بیش‌تر از گروه کنترل است اما میزان باکتری‌های جنس *Firmicutes*،

T سایتوتوکسیک شود و رشد تومور را نیز مهار نماید (۷۲). تقویت پاسخ اینترفرون α و ribavirin برای پروبیوتیک‌های *Lactobacillus acidophilus* و *Bifidobacteria spp.* نیز گزارش شده است به طوری که موجب افزایش جمعیت سلول‌های NK می‌شوند (۷۳). در پژوهش دیگری، مشخص شد، پروبیوتیک *Enterococcus faecalis* strain FK-23 قادر است تنها پس از سه ماه، سطح ALT و پس از نه ماه، سطح AST بیماران مبتلا به هپاتیت C را به طور معنی‌داری تعدیل کند. همچنین با توجه به تعادل پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک، ایمنی این پروبیوتیک گزارش شد و بدین ترتیب، باکتری‌های پروبیوتیک به عنوان گزینه‌ای مناسب جهت تجویز همزمان با پروتکل استاندارد معرفی شدند (۷۴).

پروبیوتیک‌ها در درمان سیروز کبدی

سیروز یک بیماری مزمن کبدی است که با آسیب دائمی بافت کبد مشخص می‌شود. بافت آسیب‌دیده جایگزین بافت سالم کبد می‌شود و توانایی کبد برای عملکرد صحیح را مختل می‌کند (۷۵، ۷۶). با توجه به افزایش شیوع چاقی و مصرف الکل و همچنین پیشرفت در درمان هپاتیت‌های ویروسی و خودایمن، نرخ شیوع سیروز به صورت مداوم در حال تغییر است. سیروز به آرامی پیشرفت می‌کند و در نهایت منجر به افزایش فشار ورید پورت می‌شود و عملکرد کبد کاهش می‌یابد و منجر به ایجاد علائم بالینی همچون خستگی، زردی، آسیت، آنسفالوپاتی، خون‌ریزی، نارسایی کلیوی، کوآگولوپاتی و عفونت باکتریایی می‌شود و در نهایت می‌تواند منجر به HCC شود (۷۷). درمان قطعی سیروز، پیوند کبد است و سایر راهبردهای درمانی به تسکین عوارض، علائم و بیماری‌های زمینه‌ای می‌پردازند (۷۷).

تحریک مداوم سیستم ایمنی که بخشی از آن ناشی از تغییرات میکروبیوم روده است، با عوارضی در بیماران مبتلا به سیروز مرتبط است. مطالعه‌ی Qin و همکاران

نشان داد که میزان باکتری *Faecalibacterium prausnitzii* که فعالیت ضد التهابی را القا می‌کند، در مبتلایان به سیروز کبدی کاهش می‌یابد. به طور مشابه، سطح *Coprococcus comes* و میزان باکتری‌های *Ruminococcaceae*، *Lachnospiraceae* گونه‌های کاهش می‌یابد که متعاقباً منجر به افت ترشح بوتیرات می‌گردد و سلامت روده با خطر مواجه می‌کند. در مقابل، بررسی‌های ژنومیک و متاژنومیک باکتری‌های *Streptococcus*، *Fusobacterium*، *Lactobacillus*، *Veillonella* و *Megasphaera* نشان داد که در بیماری سیروز، باکتری‌های هم‌زیست دهانی به روده حمله می‌کنند. بدین ترتیب، باکتری‌های پاتوژن نظیر *Campylobacter* و *Haemophilus parainfluenzae* نیز به صورت دهانی وارد شده و روده را آلوده می‌کنند. از میان باکتری‌های جدا شده از روده‌ی بیماران سیروز، *Streptococcus anginosus*، *Veillonella atypica*، *Veillonella dispar* sp. oral taxon و *Clostridium perfringens* عامل عفونت‌های فرصت طلب در بیماران مبتلا به سیروز شمرده شده‌اند (۷۸). تغییر در میکروبیوم روده بیماران مبتلا سیروز در پژوهش Bajaj و همکاران نیز تأیید شد. نتایج این مطالعه نیز کاهش میزان *autochthonous taxa*، *Clostridiales*، *Ruminococcaceae*، *Lachnospiraceae*، *Veillonellaceae* و *Porphyromonadaceae* و افزایش سطح باکتری‌های پاتوژن از جمله *Enterococcaeae*، *Staphylococcaceae* و *Enterobacteriaceae* را نشان داد (۷۹). با توجه به توانایی مکمل‌های پروبیوتیک در بازبانی تعادل میکروبی روده، استفاده از این مکمل‌ها، به عنوان درمان کمکی برای سیروز کبدی منطقی به نظر می‌رسد.

یافته‌های مطالعات درخصوص کارایی مکمل‌های پروبیوتیک در سیروز هتروژن هستند. برای مثال، کارآزمایی بالینی Pereg و همکاران نشان داده‌اند که مصرف کپسول پروبیوتیک حاوی *Lactobacillus*

Lactobacillus bulgaricus, *acidophilus*, *Streptococcus thermophiles* و *Bifidobacterium lactis* به مدت ۶ ماه، تاثیر چشمگیری بر پارامترهای کلینیکی و آزمایشگاهی بیماران ایجاد نکرده و تنها قادر بود مقدار ammonia را در افراد به طور معنی‌داری کاهش دهد (۸۰). این نتایج در کارآزمایی بالینی دیگری نیز تأیید شد و کپسول پروبیوتیک حاوی *Enterococcus faecalis*, *Bacillus Clostridium* و *Butyricum* JPC و *Bacillus coagulans* نتوانستند به طور موثری کارایی داروی norfloxacin را در بیماران مبتلا به سیروز بهبود بخشند یا منجر به کاهش عوارض جانبی آن شوند و از مرگ و میر بیماران جلوگیری کنند (۷۶). در مقابل، یک مطالعه‌ی مروری نظام‌مند نتایج مطلوبی در این زمینه گزارش نمود. به طور خاص، این مطالعه نشان داد که مصرف باکتری‌های پروبیوتیک می‌تواند موجب بهبود عملکرد کبد و درمان آنسفالوپاتی کبدی در بیماران مبتلا به سیروز گردد. همچنین، کاهش وقوع عوارض جانبی پس از مصرف پروبیوتیک، موجب بهبود کیفیت زندگی بیماران سیروز گردد (۸۱). با توجه به پراکندگی یافته‌ها، لازم است تحقیقات گسترده‌تر و کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه‌ی بیش‌تر به بررسی کارایی و ایمنی مکمل‌های پروبیوتیک به عنوان درمان کمکی برای سیروز کبدی طراحی شود.

پروبیوتیک‌ها در درمان بدخیمی‌های کبدی

سرطان کبد اصطلاحی عام و گسترده است که انواع مختلفی از بدخیمی‌ها از جمله HCC، کلانژیوکارسینوما و کارسینوسارکوم کبدی اولیه را شامل می‌شود (۸۲). سرطان کبد، ششمین بدخیمی شایع و سومین عامل مرگ‌ومیر بیماران سرطانی است. اگرچه شیوع این بیماری در برخی کشورهای شرق آسیا مانند چین، کره جنوبی و ژاپن کاهش داشته است، شیوع این بیماری در بسیاری از کشورها روند افزایشی را نشان

می‌دهد به طوری که پیش‌بینی می‌شود در سال ۲۰۴۰، تعداد ۱,۴ میلیون نفر به این بیماری مبتلا شوند (۸۳). راهبردهای سنتی درمان سرطان مانند شیمی درمانی و پرتو درمانی که عمدتاً با هدف از بین بردن و مهار تکثیر سلول‌های سرطانی تجویز می‌شوند، ممکن است سلول‌های سالم را نیز تحت تأثیر قرار دهند و عوارض جانبی ایجاد کنند (۸۴، ۸۵). این روش‌ها به بهبود کنترل تومور، کاهش درد و افزایش کیفیت زندگی کمک می‌کنند اما معمولاً به تنهایی درمان قطعی سرطان کبد نیستند و اغلب در ترکیب با سایر رویکردهای درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در موارد خاص، پیوند کبد می‌تواند راهگشا باشد (۸۶).

تعادل میکروبیوم روده در بیماران مبتلا به سرطان کبد به صورت بسیار شدیدی تغییر می‌کند. تغییرات شدید میکروبیوم ممکن است ناشی از ابتلا به سرطان و به‌واسطه‌ی دلایلی همچون التهاب سیستمیک، اختلالات متابولیک و تغییرات رژیم غذایی و یا ثانویه به مصرف طیف وسیعی از داروهای شیمی درمانی، مسکن‌ها، کورتیکواستروئیدها و آنتی‌بیوتیک‌ها در این بیماران ایجاد شود (۹۰-۸۷). در این بیماران، مصرف داروهای ضد توموری، کورتیکواستروئیدها و رژیم‌های آمادگی پیوند، سیستم ایمنی بدن را تضعیف نموده و زمینه را برای رشد عوامل پاتوژن در دستگاه گوارش بیماران فراهم می‌سازد (۹۱). مطالعات حاکی از افزایش سطح باکتری‌های *Bacteroidota* و *Proteobacteria*، خانواده‌های *Streptococcaceae* و *Enterobacteriaceae* و جنس *Streptococcus*، *Ruminococcus torques_group* و *Bacteroides* در بیماران مبتلا به HCC می‌باشد (۹۲). بنابراین، استفاده از مکمل‌های پروبیوتیک با هدف بازگرداندن تعادل میکروبی به دستگاه گوارش بیماران سرطانی می‌تواند به عنوان درمان کمکی مورد استفاده قرار گیرد (۹۳). نکته‌ی مهم در تجویز پروبیوتیک‌ها در بیماران مبتلا به سرطان، ضعف شدید سیستم ایمنی این افراد است. بنابراین، لازم است ایمنی این داروها در افراد سرطانی

عوارض جانبی احتمالی مکمل‌های پروبیوتیک مورد بررسی دقیق قرار گیرد (۹۴).

مطالعات بالینی گذشته، اثرات مثبت و امیدوارکننده‌ای برای استفاده از پروبیوتیک‌ها در کمک به درمان سرطان کبد و مخصوصاً HCC گزارش نموده‌اند. برای مثال، بهبود کارایی و عملکرد داروی ایمونوتراپی (anti-PD-1) در صورت تجویز همزمان با پروبیوتیک *Bifidobacterium* گزارش شده است. همچنین، گزارش شده است که استفاده از نوشیدنی پروبیوتیک حاوی *Bifidobacterium longum* می‌تواند منجر به تغییر در فعالیت متابولیک سلول‌های سرطان کبد، کاهش تقسیم آن‌ها، بهبود سطح SCFA، کاهش فیروز، کاهش نیاز بیماران به بستری شدن در بیمارستان و بهبود نرخ بقای یک‌ساله در بیماران مبتلا به این بدخیمی شود (۹۵). هم‌چنین، اثر پروبیوتیک *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 در تعدیل پاسخ ایمنی در مدل موشی HCC مورد بررسی قرار گرفته است. این باکتری قادر است از طریق کاهش سطح IL-17 و TGF- β و همچنین مهار مسیر پیام‌رسانی IL-17/TLR2/MAPK38/STAT-3 از ابتلا به HCC پیشگیری کند (۹۶).

عوامل مختلفی موجب پاسخ سلول‌های سرطانی به داروهای ضد توموری می‌شوند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به ترکیب ریز محیط توموری اشاره کرد. ترکیب این ریز محیط همچنین در تعیین پیش‌آگهی و

مقاومت درمانی سرطان به داروهای رایج ضد توموری اهمیت فراوانی دارد (۹۷). مطالعه‌ی اخیر Huo و همکاران نشان داد که پروبیوتیک *Bifidobacterium* قادر است با مهار مسیر پیام‌رسانی JAK1/STAT3 و با افزایش تعداد سلول‌های IFN- γ^+ CD8 $^+$ T در ریز محیط توموری در مدل موشی HCC موجب کاهش حجم تومور گردد و بدین ترتیب کارایی anti-PD-1 را در مقابله با سلول‌های توموری افزایش دهد (۹۲).

یافته‌های موجود نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها نه تنها در بازگرداندن تعادل میکروبیوم روده، بلکه در تعدیل پاسخ‌های ایمنی، کاهش التهاب و بهبود عملکرد کبد نقش دارند. با این حال، شواهد بالینی همچنان پراکنده و ناهمگون‌اند و در برخی حوزه‌ها مانند بدخیمی‌های کبدی یا مراحل پیشرفته سیروز، داده‌های قطعی برای توصیه بالینی وجود ندارد. از این‌رو، مسیر آینده تحقیقات باید بر طراحی کارآزمایی‌های بالینی چند مرکزی با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر، استانداردسازی سویه‌ها، دوز و مدت مداخله متمرکز شود. علاوه بر این، ارزیابی دقیق ایمنی پروبیوتیک‌ها در بیماران دچار نقص ایمنی یا تحت درمان‌های تهاجمی ضروری است. در نهایت، اگرچه پروبیوتیک‌ها را می‌توان به‌عنوان گزینه‌ای کمکی در کنار رویکردهای استاندارد درمانی در نظر گرفت، اما استفاده‌ی گسترده و بالینی آن‌ها منوط به شواهد قوی‌تر و راهنماهای بالینی مبتنی بر داده است.

References

- Guimarães J, Mesquita J, Kimura T, Oliveira A, Leite M, Oliveira A. Burden of liver disease in Brazil, 1996-2022: a retrospective descriptive study of the epidemiology and impact on public healthcare. *Lancet Reg Health Am* 2024; 33: 100731. PMID: 38800645.
- Dehghani S, Shahramian I, Bazi A, Mohammadi Mofrad M, Mardani S. Evaluation of underlying liver disease and its severity in children referred for liver transplant: a single-center report from Nemazee Hospital of Shiraz. *Exp Clin Transplant* 2020; 18(7): 803-807. PMID: 30836904.
- Gan C, Yuan Y, Shen H, Gao J, Kong X, Che Z, et al. Liver diseases: epidemiology, causes, trends and predictions. *Signal*

- Transduct Target Ther 2025; 10(1):45. PMID: 39904973.
4. Fernández T, Viñuela M, Vidal C, Barrera F. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2022; 17(2): e0263931. PMID: 35176096.
5. Osna NA, Tikhanovich I, Ortega-Ribera M, Mueller S, Zheng C, Mueller J, et al. Alcohol-associated liver disease outcomes: critical mechanisms of liver injury progression. Biomolecules 2024; 14(4): 404. PMID: 38672422.
6. Plagiannakos C, Hirschfield GM, Lytvyak E, Roberts SK, Ismail M, Gulamhusein A, et al. Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: a Canadian multicentre cohort study. J Hepatol 2024; 81(2):227-237. PMID: 38527524.
7. Stark BA, DeCleene N, Desai E, Hsu J, Johnson C, Lara-Castor L, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases and risk factors in 204 countries and territories, 1990-2023. J Am Coll Cardiol 2025; 86(22):2167-2243. PMID: 40990886.
8. García-Cortés M, García-García A. Management of pharmacologic adverse effects in advanced liver disease. Clin Drug Investig 2022; 42(Suppl 1):33-38. PMID: 35522395.
9. Khazaee-Nasirabadi M, Peymaninezhad F, Khanahmad A. Harnessing macrophages for cancer immunotherapy: the next evolution of adoptive cell therapy. Int J Basic Sci Med 2024;9(2):81-83.
10. Raman M, Ambalam P, Kondepudi KK, Pithva S, Kothari C, Patel AT, et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. Gut Microbes 2013;4(3):181-192. PMID: 23511582.
11. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12(9): 497-506. PMID: 26055247.
12. Macia L, Thorburn AN, Binge LC, Marino E, Rogers KE, Maslowski KM, et al. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. Immunol Rev 2012; 245(1):164-176. PMID: 22168419.
13. Khiabani A, Khalilabadi R, Valandani HM, Khoshnegah Z, Khanahmad A, Shahraki H, et al. Gut microbiome alterations in immune thrombocytopenia: a systematic review of current evidence. Front Med (Lausanne) 2025;12:1548723. PMID: 40454151.
14. Liao L, Schneider KM, Galvez EJC, Frissen M, Marschall HU, Su H, et al. Intestinal dysbiosis augments liver disease progression via NLRP3 in a murine model of primary sclerosing cholangitis. Gut 2019; 68(8): 1477-1492. PMID: 30872395.
15. Ni J, Huang R, Zhou H, Xu X, Li Y, Cao P, et al. Analysis of the relationship between the degree of dysbiosis in gut microbiota and prognosis at different stages of primary hepatocellular carcinoma. Front Microbiol 2019; 10:1458. PMID: 31293562.
16. Shao T, Zhao C, Li F, Gu Z, Liu L, Zhang L, et al. Intestinal HIF-1 α deletion exacerbates alcoholic liver disease by inducing intestinal dysbiosis and barrier dysfunction. J Hepatol 2018;69(4):886-895. PMID: 29803899.
17. Perumpail BJ, Li AA, John N, Sallam S, Shah ND, Kwong W, et al. The therapeutic

- implications of the gut microbiome and probiotics in patients with NAFLD. *Diseases* 2019; 7(1):27. PMID: 30823570.
18. Campagnoli L, Marchesi N, Vairetti M, Pascale A, Ferrigno A, Barbieri A. Age-related NAFLD: the use of probiotics as a supportive therapeutic intervention. *Cells* 2022; 11(18): 2827. PMID: 36139402.
 19. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(8):506-514. PMID: 24912386.
 20. Zhou L, Gong L, Liu Z, Xiang J, Ren C, Xu Y. Probiotic interventions with highly acid-tolerant *Levilactobacillus brevis* strains improve lipid metabolism and gut microbial balance in obese mice. *Food Funct* 2025; 16(1): 112-132. PMID: 39621366.
 21. Hirano J, Yoshida T, Sugiyama T, Koide N, Mori I, Yokochi T. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* on enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection of human intestinal cells in vitro. *Microbiol Immunol* 2003;47(6):405-409. PMID: 12906100.
 22. Krumbeck JA, Rasmussen HE, Hutkins RW, Clarke J, Shawron K, Keshavarzian A, et al. Probiotic *Bifidobacterium* strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. *Microbiome* 2018; 6(1):121. PMID: 29954454.
 23. Wasana WP, Senevirathne A, Nikapitiya C, Lee J, Kang DH, Kwon KK, et al. Probiotic effects of *Pseudoalteromonas ruthenica*: antibacterial, immune stimulation and modulation of gut microbiota composition. *Fish Shellfish Immunol* 2022; 131: 229-243. PMID: 36210003.
 24. Konturek PC, Harsch IA, Konturek K, Schink M, Konturek T, Neurath MF, et al. Gut-liver axis: how do gut bacteria influence the liver? *Med Sci (Basel)* 2018; 6(3):79. PMID: 30227645.
 25. Miura K. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(23): 7381-7391. PMID: 24966608.
 26. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature. *Int J Mol Sci* 2019; 20(2): 395. PMID: 30658519.
 27. Ponziani FR, Zocco MA, Cerrito L, Gasbarrini A, Pompili M. Bacterial translocation in patients with liver cirrhosis: physiology, clinical consequences, and practical implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12(7):641-656. PMID: 29806487.
 28. Chávez-Tapia NC, González-Rodríguez L, Jeong M, López-Ramírez Y, Barbero-Becerra V, Juárez-Hernández E, et al. Current evidence on the use of probiotics in liver diseases. *J Funct Foods* 2015; 17:137-151.
 29. Sadri M, Shafaghat Z, Roozbehani M, Hoseinzadeh A, Mohammadi F, Arab F, et al. Effects of probiotics on liver diseases: current in vitro and in vivo studies. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2025; 17(3): 1688-1710. PMID: 39739162.
 30. Perazza F, Leoni L, Selvatici B, Girolami F, Bonalumi A, Beretta A, et al. Dietary strategies to modulate gut microbiota in

- metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Nutrients* 2025; 17(11): 1906. PMID: 40507175.
31. Saeed H, Díaz LA, Gil-Gómez A, Burton J, Bajaj JS, Romero-Gomez M, et al. Microbiome-centered therapies for the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2025; 31(Suppl): S94-S111. PMID: 39604327.
 32. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol* 2020; 72(3): 558-577. PMID: 31622696.
 33. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab* 2016; 24(1): 41-50. PMID: 27320064.
 34. Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, Poluektova E, Shirokova E. Probiotics in hepatology: an update. *World J Hepatol* 2021; 13(9): 1154-1166. PMID: 34630882.
 35. Miremadi F, Ayyash M, Sherkat F, Stojanovska L. Cholesterol reduction mechanisms and fatty acid composition of cellular membranes of probiotic *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*. *J Funct Foods* 2014;9:295-305.
 36. Asiaei S, Sharifani M, Ghobadian B, Baghdadi G, Biglari F, Rahimlou M. Association between lifelines diet score with odds of nonalcoholic fatty liver disease and some novel anthropometric indices among adults: a case-control study. *Front Nutr* 2024; 11:1425972. PMID: 39723159.
 37. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(Suppl 4): 64-70. PMID: 24251707.
 38. Carpi RZ, Barbalho SM, Sloan KP, Laurindo LF, Gonzaga HF, Grippa PC, et al. The effects of probiotics, prebiotics and synbiotics in non-alcoholic fat liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Int J Mol Sci* 2022; 23(15):8805. PMID: 35955942.
 39. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7(9): 851-861. PMID: 35798021.
 40. Su X, Chen S, Liu J, Feng Y, Han E, Hao X, et al. Composition of gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2024; 25(1): e13646. PMID: 37813400.
 41. Pan Y, Yang Y, Wu J, Zhou H, Yang C. Efficacy of probiotics, prebiotics, and synbiotics on liver enzymes, lipid profiles, and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2024;24(1):285. PMID: 39174901.
 42. Leitner U, Brits A, Xu D, Patil S, Sun J. Efficacy of probiotics on improvement of health outcomes in cirrhotic liver disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Pharmacol* 2024; 981:176874. PMID: 39121983.
 43. Escouto GS, Port GZ, Tovo CV, Fernandes SA, Peres A, Dorneles GP, et al. Probiotic supplementation, hepatic fibrosis, and the microbiota profile in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *J Nutr* 2023;153(7):1984-1993. PMID: 37225124.

44. Mohamad Nor MH, Ayob N, Mokhtar NM, Raja Ali RA, Tan GC, Wong Z, et al. The effect of probiotics (MCP® BCMC® strains) on hepatic steatosis, small intestinal mucosal immune function, and intestinal barrier in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2021; 13(9): 3192. PMID: 34579068.
45. Ahn SB, Jun DW, Kang BK, Lim JH, Lim S, Chung MJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of a multispecies probiotic mixture in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2019; 9(1): 5688. PMID: 30952918.
46. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S, Rana S, Das A, et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastroenterol* 2019; 6(1):e000315. PMID: 31423319.
47. Kobylak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, Kononenko L, Boccuto L, Kyriienko D, et al. A multi-strain probiotic reduces the fatty liver index, cytokines and aminotransferase levels in NAFLD patients: evidence from a randomized clinical trial. *J Gastrointest Liver Dis* 2018; 27(1): 41-49. PMID: 29557414.
48. Abdel Monem SM. Probiotic therapy in patients with nonalcoholic steatohepatitis in Zagazig University Hospitals. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2017;7(1):101-106. PMID: 29201787.
49. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(3):413-417. PMID: 28230607.
50. Manzhali E, Virchenko O, Falalyeyeva T, Beregova T, Stremmel W. Treatment efficacy of a probiotic preparation for non-alcoholic steatohepatitis: a pilot trial. *J Dig Dis* 2017; 18(12): 698-703. PMID: 29148175.
51. Sepideh A, Karim P, Hossein A, Leila R, Hamdollah M, Mohammad EG, et al. Effects of multistrain probiotic supplementation on glycemic and inflammatory indices in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a double-blind randomized clinical trial. *J Am Coll Nutr* 2016; 35(6): 500-505. PMID: 26430826.
52. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ* 2023; 380:e070201. PMID: 36746473.
53. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72(2):671-722. PMID: 31863477.
54. Usuda D, Kaneoka Y, Ono R, Kato M, Sugawara Y, Shimizu R, et al. Current perspectives of viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2024;30(18):2402-2417. PMID: 38764770.
55. Hushmandi K, Nikvarz M, Vazirinasab H, Ardaneh M, Barkhori E, Khazaei-Nasirabadi M, et al. Investigating the epidemiological characteristics and risk factors of hepatitis B and C infections in the high-risk population of the cities covered by Jiroft University of Medical Sciences during the years 2014-2023: a descriptive study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2025;24(3):258-270.

56. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(2):135-184. PMID: 30647010.
57. Seto MT, Cheung KW, Hung IFN. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 68:44-53. PMID: 32305262.
58. Wei Y, Li Y, Yan L, Sun C, Miao Q, Wang Q, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. *Gut* 2020; 69(3):569-577. PMID: 31201284.
59. Aly AM, Adel A, El-Gendy AO, Essam TM, Aziz RK. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C. *Gut Pathog* 2016; 8:42. PMID: 27625705.
60. Shen Y, Wu S, Chen Y, Li X, Zhu Q, Nakayama K, et al. Alterations in gut microbiome and metabolomics in chronic hepatitis B infection-associated liver disease and their impact on peripheral immune response. *Gut Microbes* 2023;15(1):2155018. PMID: 36519342.
61. Joo EJ, Cheong HS, Kwon MJ, Sohn W, Kim HJ, Cho YK. Relationship between gut microbiome diversity and hepatitis B viral load in patients with chronic hepatitis B. *Gut Pathog* 2021; 3(1):65. PMID: 34717727.
62. Li R, Yi X, Yang J, Zhu Z, Wang Y, Liu X, et al. Gut microbiome signatures in the progression of hepatitis B virus-induced liver disease. *Front Microbiol* 2022; 13:916061. PMID: 35733959.
63. Liu X, Chen J, Yue S, Zhang C, Song J, Liang H, et al. NLRP3-mediated IL-1 β in regulating the imbalance between Th17 and Treg in experimental autoimmune prostatitis. *Sci Rep* 2024; 14(1):18836. PMID: 39138267.
64. Ma L, Zhang L, Zhuang Y, Ding Y, Chen J. Lactobacillus improves the effects of prednisone on autoimmune hepatitis via gut microbiota-mediated follicular helper T cells. *Cell Commun Signal* 2022; 20(1): 83. PMID: 35658901.
65. Zhang H, Liu M, Liu X, Zhong W, Li Y, Ran Y, et al. Bifidobacterium animalis ssp. lactis 420 mitigates autoimmune hepatitis through regulating intestinal barrier and liver immune cells. *Front Immunol* 2020; 11:569104. PMID: 33123141.
66. Hu Y, Ding X, Liu H, Ma W, Feng X, Ma L. Effects of Lactobacillus paracasei N1115 on gut microbial imbalance and liver function in patients with hepatitis B-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2024; 30(11): 1556-1571. PMID: 38617455.
67. Lee DK, Kang JY, Shin HS, Park IH, Ha NJ. Antiviral activity of Bifidobacterium adolescentis SPM0212 against hepatitis B virus. *Arch Pharm Res* 2013; 36(12): 1525-1532. PMID: 23657805.
68. Soh SE, Ong DQ, Gerez I, Zhang X, Chollate P, Shek LP, et al. Effect of probiotic supplementation in the first 6 months of life on specific antibody responses to infant hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2010; 28(14):2577-2579. PMID: 20105426.
69. Xun Z, Yao X, Lin C, Yang X, Zhang Y, Yang X, et al. A novel therapy targeting the gut-liver axis for chronic hepatitis B: ursodeoxycholic acid plus Bifidobacterium. *JHEP Rep* 2025; 7(8): 101456. PMID: 40697336.
70. Liu R, Zhang J, Wang K, Qian Y. Clinical effectiveness of combined Bifidobacterium live bacteria preparation and entecavir therapy in the management of hepatitis B

- cirrhosis. *Trop J Pharm Res* 2024; 23(2): 379-386.
71. Shi K, Zhang Q, Zhang Y, Bi Y, Zeng X, Wang X. Association between probiotic therapy and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-related cirrhosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 2: 1093452. PMID: 36710968.
 72. Kitagawa K, Omoto C, Oda T, Araki A, Saito H, Shigemura K, et al. Oral combination vaccine, comprising *Bifidobacterium* displaying hepatitis C virus nonstructural protein 3 and interferon- α , induces strong cellular immunity specific to nonstructural protein 3 in mice. *Viral Immunol* 2017; 30(3):196-203. PMID: 28112593.
 73. Nanis GM, Mohamed LK, Hassan EA, Maii MY. *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacteria* spp having antibacterial and antiviral effects on chronic HCV infection. *Afr J Microbiol Res* 2019;13(5):77-90.
 74. Oo KM, Lwin AA, Kyaw YY, Tun WW, Fukada K, Goshima A, et al. Safety and long-term effect of the probiotic FK-23 in patients with hepatitis C virus infection. *Biosci Microbiota Food Health* 2016; 35(3):123-128. PMID: 27508113.
 75. Shahramian I, Tabrizian K, Delaramnasab M, Khosravi Bonjar A, Dehghani S, Sargazi-Aval O, et al. A review on clinical, pathophysiological, and diagnostic hematological features in children with liver cirrhosis. *Int J Basic Sci Med* 2019;4(3):86-95.
 76. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(7):831-839. PMID: 22522141.
 77. Al Kaabi H, Al Alawi A, Al Falahi Z, Al-Naamani Z, Al Busafi S. Clinical characteristics, etiology, and prognostic scores in patients with acute decompensated liver cirrhosis. *J Clin Med* 2023;12(17):5756. PMID: 37685822.
 78. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513(7516):59-64. PMID: 25079328.
 79. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014;60(5):940-947. PMID: 24374295.
 80. Pereg D, Kotliroff A, Gadoth N, Hadary R, Lishner M, Kitay-Cohen Y. Probiotics for patients with compensated liver cirrhosis: a double-blind placebo-controlled study. *Nutrition* 2011; 27(2):177-181. PMID: 20452184.
 81. Yang X, Lei L, Shi W, Li X, Huang X, Lan L, et al. Probiotics are beneficial for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1374459. PMID: 38618195.
 82. Liu L, Ahn EY, Studeman K, Campbell K, Lai J. Primary hepatic carcinosarcoma composed of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, osteosarcoma and rhabdomyosarcoma with poor prognosis. *Anticancer Res* 2020; 40(4): 2225-2229. PMID: 32234918.
 83. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol* 2022; 77(6): 1598-1606. PMID: 36208844.

84. Motlagh PM, Novin AG, Ghahari F, Nikzad A, Khoshandam M, Mardani S, et al. Evaluation of the effect of crocin on doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Adv Exp Med Biol* 2021;1328:143-153. PMID: 34981476.
85. Motaghi M, Jafarzadeh A, Farsinejad A, Norouzi A, Khorramdelazad H, Farahmandinia Z, et al. Evaluation of the CCL17/CCL22-CCR4 axis in pediatrics with B-cell acute lymphoblastic leukemia before and after a chemotherapy course. *Cytokine* 2024; 182:156721. PMID: 39106576.
86. Ning C, Zhang X, Wang Y, Yang X, Yang X, Chao J, et al. Radiation therapy with combination therapy of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024; 118(5): 1461-1471. PMID: 37433375.
87. Ervin SM, Ramanan SV, Bhatt AP. Relationship between the gut microbiome and systemic chemotherapy. *Dig Dis Sci* 2020; 65(3):874-884. PMID: 32026181.
88. Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(2):178.e1-178.e9. PMID: 26482265.
89. Huang EY, Inoue T, Leone VA, Dalal S, Touw K, Wang Y, et al. Using corticosteroids to reshape the gut microbiome. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(5): 963-972. PMID: 25738379.
90. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science* 2016; 352(6285): 544-545. PMID: 27126037.
91. Gibson CM, Childs-Kean LM, Naziruddin Z, Howell CK. The alteration of the gut microbiome by immunosuppressive agents used in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2021; 23(1):e13491. PMID: 32609940.
92. Huo R, Xu Q, You Y, Chen Y, Su G, Yang K, et al. Bifidobacterium boosts anti-PD-1 effectiveness through JAK pathway in hepatocellular carcinoma. *NPJ Precis Oncol* 2025;9(1):35. PMID: 40702094.
93. Jafari-Nasab T, Khaleghi M, Farsinejad A, Khorrani S. Probiotic potential and anticancer properties of *Pediococcus* sp. isolated from traditional dairy products. *Biotechnol Rep (Amst)* 2021; 29:e00593. PMID: 33598413.
94. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014;25(10):1919-1929. PMID: 24618152.
95. Yu J, Zhu P, Shi L, Gao N, Li Y, Shu C, et al. Bifidobacterium longum promotes postoperative liver function recovery in patients with hepatocellular carcinoma. *Cell Host Microbe* 2024;32(1):131-144.e6. PMID: 38091982.
96. Khedr OMS, El-Sonbaty SM, Moawad FSM, Kandil EIS, Abdel-Maksoud BE. *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 exopolysaccharides suppresses mediators of inflammation through the inhibition of TLR2/STAT-3/P38-MAPK pathway in DEN-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Nutr Cancer* 2022; 74(3): 1037-1047. PMID: 34085875.
97. Bazi A, Rashidi-Juybari F, Hosseini SA, Khazaei-Nasirabadi M, Ghorbani Biregani K, Peymaninezhad F, et al. Extracellular vesicle-derived microRNAs: a deep review of the latest literature investigating their role in drug resistance, prognosis, and microenvironment interactions in hematologic malignancies. *Eur J Cancer Care* 2025;2025(1):7245098.