REVIEW ARTICLE

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

Omid Eslami[1],
Alireza Farsinejad[2],
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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۵۵ فروردین سال ۱۴۰۵ (۹۴-۷۷)

پروبیوتیک‌ها در درمان بیماری‌های کبدی: مکانیسم‌ها و کاربردهای بالینی

امید اسلامی[۱]
علیرضا فارسی‌نژاد[۲]
علیرضا خان‌احمد[۴،۳]

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 لیپوپلی‌ساکاریدها را به کبد از طریق ورید پورت تسهیل کرده و با فعال سازی مسیرهای التهابی، به آسیب کبدی دامن می‌زند. در این راستا، پروبیوتیک‌ها به‌عنوان 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 به‌عنوان 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 فیبروز 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.

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

مولف مسئول: علیرضا فارسی‌نژاد – کرمان: دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران **Email:** farsinejad239@gmail.com
علیرضا خان احمد – کرمان: دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران **Emai:** alirezakhanahmad98@gmail.com
۱. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده فیزیولوژی بالینی و پایه، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۲. دانشیار، رکز 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 : ۱۴۰۴/۷/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۷/۲۳ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۱۲/۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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 ازجمله 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 این‌که 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، فیبروز، 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 آن ها، 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 ژن درمانی جلب کرده است. با وجود پتانسیل درمانی این رویکردها، هزینه‌های بالا و نگرانی‌های قابل‌توجه درباره ایمنی و پیامدهای ناخواسته، کاربرد بالینی آن‌ها را نیز محدود می‌سازد(۹ - ۷).

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(۱۳ - ۱۱). 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(۱۸ - ۱۴).

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(۲۳ – ۲۰). با این حال، نقش پروبیوتیک‌ها در القای سلامت کبد و کارایی آن‌ها در مدیریت بیماری‌های غیر بدخیم و بدخیم کبدی، به طورکامل مشخص نشده است.

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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 لیپوپلی‌ساکاریدها و فلاژلین از طریق گیرنده‌های سیستم ایمنی شامل Toll-like receptors و Nod-like receptors مسیر فاکتور هسته‌ای kappa B (Neuclear factor kappa B; NF-κB) 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 ویژه ای در دفاع میزبان علیه مواد سمی و مضر دارد و به تعدیل سیستم ایمنی بدن کمک می کند(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 می کنند و از انتقال مواد مضر مانند لیپوپلی‌ساکارید (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 می کنند. 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 می گذارند(۳۱ - ۲۸). با این حال باید در نظر داشت که ارتباط روده و کبد یک‌طرفه نیست و کبد نیز با ترشح اسیدهای صفراوی و ایمنوگلوبولین A (IgA) به کنترل جمعیت میکروبی روده کمک می کند(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 می کنند و از انتهای روده باریک باز جذب شده و به کبد بازمی گردند. اسیدهای صفراوی نیز قادر به تاثیرگذاری و تاثیرپذیری از میکروبیوم روده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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 پاتوژنز 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 تاثیرگذار باشند. در حالت طبیعی، نمک‌های صفراوی کئژوگه 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 بیفیدوباکتریا، اسیدهای صفراوی دکونژوگه شده و بنابراین، جذب کلسترول با مشکل مواجه می‌شود. Miremadi و همکاران مشاهده نمودند که باکتری‌های *L. zeae* ASCC 15820، *L. acidophilus* CSCC 2410، *L. rhamnosus* ASCC 2607 و *L. plantaurum* ASCC 279 بیش‌ترین توانایی دکونژوگاسیون را در برابر ۱۴ پروبیوتیک بررسی شده در شرایط آزمایشگاهی داشتند. این پژوهشگران بر نیاز به بررسی درون‌تنی توانایی دکونژوگاسیون اسیدهای صفراوی توسط پروبیوتیک‌ها تاکید 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 استئاتوز کبدی (کبد چرب) ساده بروز می‌نماید و در ۱۰-۲۰ درصد مبتلایان به صورت NASH پیشرفت می‌کند. این بیماری می‌تواند در نهایت منجر به فیبروز، 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 ترانس‌آمینازهای 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 ۸۸۹۴ بیمار مبتلا به MASLD پرداختند. نتیجه‌ی این مطالعه نشان داد، شاخص‌های مرتبط با تنوع α (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 کمّی نشان می‌دهد و با شاخص‌هایی مانند Chao-1 (تخمین‌گر 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

Ruminococcaceae در این افراد به طور قابل توجهی کم‌تر و باکتری‌های *Fusobacterium* و *Escherichia* 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 فیبروز کبدی، آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالن فسفاتاز (ALP)، شاخص توده‌ی بدنی را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد اما قادر نیست سطح آنزیم گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT) را کاهش دهد(۴۱). این نتایج در مطالعه‌ای که برروی 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)	-*Lactobacillus acidophilus* -*Bifidobacterium lactis*	یک کپسول در روز، حاوی دو میلیارد CFU به مدت ۶ ماه	- عدم ایجاد تغییرات معنی‌دار در فیبروز، استئاتوز 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: -*Lactobacillus acidophilus* BCMC 12,130 -*Lactobacillus casei* subsp. BCMC 12,313 -*Lactobacillus lactis* BCMC 12,451 -*Bifidobacterium bifidum* BCMC 02290 -*Bifidobacterium infantis* BCMC 02129 -*Bifidobacterium longum* BCMC 02120	دو ساشه در روز، هر کدام حاوی ۳۰ میلیارد CFU به مدت ۶ ماه	- عدم ایجاد تغییرات معنادار در گلوکز، کلسترول تام، تری‌گلیسرید و ALT - پایدارسازی سیستم ایمنی در غشای موکوزی روده - جلوگیری از افزایش نفوذپذیری دیواره‌ی روده بیماران
Ahn ۲۰۱۹ (۴۵)	۶۵ (۳۲/۳۳)	دارونما (۳۵)	-*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1 -*Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5 -*Lactobacillus paracasei* CBT LPC5 -*Pediococcus pentosaceus* CBT SL4 -*Bifidobacterium lactis* CBT BL3 -*Bifidobacterium breve* 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، تری‌گلیسرید و TNF-α - عدم تغیر معنی‌دار گلوکز، انسولین، لیپوپلی‌ساکاریدها و ترانس‌آمینازهای AST و ALT - بهبود معنی‌دار NAFLD activity score
Duseja ۲۰۱۹ (۴۶)	۳۹ (۱۱/۲۸)	دارونما (۲۰)	کپسول پروبیوتیک حاوی: -*Lactobacillus paracasei* DSM 24733 -*Lactobacillus plantarum* DSM 24730 -*Lactobacillus acidophilus* DSM 24735 -*Lactobacillus delbrueckii* subsp. bulgaricus DSM 24734 -*Bifidobacterium longum* DSM 24736 -*Bifidobacterium infantis* DSM 24737 -*Bifidobacterium breve* DSM 24732 -*Streptococcus thermophilus* DSM 24731	۶۷۵ میلیارد باکتری در روز، به مدت یک سال	- کاهش آسیب (بالونی شدن) سلول‌های کبدی و فیبروز کبد در گروه مداخله - کاهش سطح بیلی‌روبین و آلکالن فسفاتاز سرمی در گروه مداخله - کاهش سطح ترانس‌آمینازهای 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 *Lactobacillus*، *Lactococcus*، *Bifidobacterium* ، *Propionibacterium*، *Acetobacter*	یک عدد ساشه‌ی ۱۰ گرمی در روز، به مدت ۸ هفته	- کاهش معنی‌دار شاخص چربی کبد (FLI)، AST، GGT، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL و VLDL - کاهش معنی‌دار مارکرهای التهابی TNF-α و IL-6 و عدم تغیر معنی‌دار مارکرهای التهابی IL-1β و IL-8
Abdel Monem ۲۰۱۷ (۴۸)	۳۰ (۱۳/۱۷)	عدم دریافت پروبیوتیک (۱۵)	کپسول Acidophilus حاوی: *Lactobacillus acidophilus*	سه کپسول در روز، هر کدام حاوی ۲ میلیارد باکتری زنده به مدت یک ماه	- کاهش سطح ترانس‌آمینازهای کبدی
Famouri ۲۰۱۷ (۴۹)	۶۴ (۳۲/۳۲)	دارونما (۳۲)	کپسول Prokid حاوی: -*Lactobacillus acidophilus* ATCC B3208 -*Bifidobacterium lactis* DSMZ 32269 -*Bifidobacterium bifidum* ATCC SD6576 -*Lactobacillus rhamnosus* DSMZ 21690	یک کپسول در روز، حاوی ۱۳ میلیارد باکتری به مدت ۱۲ هفته	- کاهش معنی‌دار سطح ترانس‌آمینازهای ALT و AST در گروه مداخله - کاهش محیط دور کمر بعد از انجام مداخله - بهبود نتایج سونوگرافی در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل
Manzhalii ۲۰۱۷ (۵۰)	۷۵ (۴۸/۲۷)	دارونما (۳۷)	کپسول Lactiale حاوی: -*Lactobacillus casei* -*Lactobacillus rhamnosus* -*Lactobacillus bulgaricus* -*Bifidobacterium longum* -*Streptococcus thermophilus*	یک کپسول در روز، حاوی ۱۰۰ میلیون باکتری به مدت ۱۲ هفته	- کاهش معنی‌دار سطح ترانس‌آمینازهای ALT و AST - 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: -*Lactobacillus casei* -*Lactobacillus acidophilus* -*Lactobacillus rhamnosus* -*Lactobacillus bulgaricus* -*Bifidobacterium breve* -*Bifidobacterium longum* -*Streptococcus thermophilus*	دو کپسول در روز، هر کدام حاوی ۶۱.۸ 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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 اپی‌ژنتیک، 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 عمدتا 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 میکروارگانیسم‌های 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 کنند. همچنین، آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه مایکوپلاسما و آنزیم بتاگالاکتوزیداز باکتری *Lactobacillus delbrueckii* قادرند با اپی‌توپ‌های میتوکندریایی واکنش متقاطع بدهند که این واکنش در بیماران کلانژیت 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)، ازبین 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*، *RF39*، *Ruminococcaceae*، *Rikenellaceae*، *Oscillospira*، *Parabacteroides* و *Coprococcus* در بیماران هپاتیت خودایمن کاهش یافته و میزان باکتری‌های *Veillonella*، *Klebsiella*، *Streptococcus* 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*،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

Proteobacteria و *Actinobacteria* کم‌تر از گروه کنترل است. نکته‌ی بسیار حائز اهمیت این مطالعه آن است که پروبیوتیک جنس *Bifidobacterium* تنها در میکروبیوتای گروه کنترل مشاهده شد(۵۹). از بین رفتن تعادل میکروبی در بیماران مبتلا به هپاتیت B نیز گزارش گردیده است. مطالعات این حوزه نشان‌دهنده‌ی طبیعی بودن یا افزایش تنوع α در این بیماران است(۶۰، ۶۱). در این بیماری باکتری‌های *Lachnospiraceae*، *Alloprevotella* و *Eubacterium coprostanoligenes* نسبت به گروه کنترل افزایش یافته و میزان *Bilophia*، *Bacteroides fragilis* و *Prevotella 2* کم‌تر از افراد طبیعی گزارش گردیده است(۶۱، ۶۲).

با توجه به اثبات از بین رفتن تعادل میکروبی روده در بیماران مبتلا به انواع هپاتیت، برخی مطالعات به بررسی کارایی و ایمنی استفاده از مکمل‌های پروبیوتیک در درمان بیماران یا مدل‌های حیوانی هپاتیت پرداختند. در مطالعه‌ی بسیار ارزشمندی که در سال ۲۰۲۴ منتشر شد، Song و همکاران به تجویز کپسول LCBLECs حاوی باکتری‌های پروبیوتیک *Bifidobacterium*، *Lactobacillus* و *Enterococcus* در مدل موشی و بیماران مبتلا به هپاتیت خودایمن پرداختند. در این مطالعه مشاهده شد که باکتری‌های پروبیوتیک قادرند تعادل از دست رفته‌ی میکروبیوم روده را بازسازی و تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (Small chain fatty acids; SCFAs) که از متابولیت‌های سودمند باکتری‌های روده هستند را افزایش دهد. همچنین باکتری‌های پروبیوتیک توانستند TLR2/4 و در نتیجه مسیر التهابی MyD88 که منجر به تولید NF-κB می‌شود را مهارکنند. علاوه بر موارد فوق، سلول‌های T تنظیمی، جایگزین سلول‌های التهابی Th17 شده و سایتوکاین IL-33 که در ایجاد هپاتیت خودایمن نقش اساسی دارد را مهار نمودند(۶۳). مهار مسیر التهابی NF-κB در پژوهش دیگری توسط Ma و همکاران نیز تائید شد. این مطالعه نشان داد، پس از مصرف پروبیوتیک Lactobacillus، علاوه بر این باکتری، میزان باکتری‌های دیگری از جمله *Bacteroides fragilis*، *Clostridium leptum*، *Clostridium* و *Bifidobacterium* نیز افزایش یافته و این موضوع، باعث بهبود کارایی پردنیزون در این بیماران، مهار IL-21 و تعدیل پاسخ سلولی Tfh تشدید شده است(۶۴). در مطالعه‌ی دیگری مشخص شد مصرف *Bifidobacterium animalis* spp. *Lactis 420* موجب تقویت تولید SCFA شده و از طریق مهار مسیر پیام‌رسانی RIP3 تکثیر سلول‌های Th17 را مهار کرده و از این طریق پاسخ ایمنی در روده را تعدیل می‌کند(۶۵).

مطالعات مختلف، نتایج امیدوارکننده‌ای درخصوص استفاده از پروبیوتیک‌های (LP N1115 (*Lactobacillus paracasei* N1115، *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212، *Bifidobacterium longum* BL999، *Lactobacillus rhamnosus* LPR، *Bacillus licheniformis*، *Bacillus subtilis*، *Enterococcus faecium*، *Lactobacillus*، *Enterococcus*، *Bacillus cereus* در درمان بیماری هپاتیت B نشان داده‌اند(۷۱–۶۶). این مطالعات نشان می‌دهند که این باکتری‌ها قادر به جلوگیری از رشد و تکثیر باکتری‌های مضر، بهبود عملکرد کبد، کاهش فاکتورهای التهابی، بهبود پاسخ ایمنی هومورال به واکسن هپاتیت B، کاهش بار ویروسی، بهبود عملکرد داروی Entecavir، کاهش احتمال ابتلا به HCC پس از هپاتیت B و افزایش ترشح گرانزیم B، پروفورین و اینترفرون γ به وسیله‌ی سلول‌های T سایتوتوکسیک و NK cell ها می‌باشند.

مطالعات مشابهی نیز به بررسی کاربرد پروبیوتیک‌ها در بیماران هپاتیت C پرداختند. نتایج این مطالعات نیز حاکی از این بود که تجویز همزمان پروبیوتیک *Bifidobacterium longum* 2165 می‌تواند منجر به بهبود کارایی درمان استاندارد (اینترفرون α) و در نتیجه افزایش ترشح اینترفرون γ و فعالیت سلول‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

T سایتوتوکسیک شود و رشد تومور را نیز مهار نماید(۷۲). تقویت پاسخ اینتروفرون α و ribavirin برای پروبیوتیک‌های *Lactobacillus acidophilus* و *Bifidobacteria spp.* نیز گزارش شده است به طوری‌که 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 درنهایت 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 گونه‌های Lachnospiraceae، Ruminococcaceae کاهش می‌یابد که متعاقبا 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*، *Veillonella* 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 تائید شد. نتایج این مطالعه نیز کاهش میزان autochthonous taxa، Clostridiales XIV، *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 بازیابی 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*

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

Lactobacillus acidophilus، *bulgaricus* و *Bifidobacterium lactis* و *Streptococcus thermophiles* 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 تائید شد و کپسول پروبیوتیک حاوی *Enterococcus faecalis*، *Clostridium Butyricum*، *Bacillus mesentericus* 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. اگر چه 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 طوری‌که 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 عمدتا 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

عـوارض جـانبی احتمـالی مکمل‌هـای پروبیوتیـک مـورد بررسی دقیق قرار گیرد(۹۴).

مطالعـــات بـــالینی گذشـــته، اثـــرات مثبـــت و امیدوارکننده‌ای برای استفاده از پروبیوتیک‌ها در کمک بـه درمـان سـرطان کبـد و مخصوصـا HCC گـزارش نموده‌اند. برای مثال، بهبـود کـارایی و عملکـرد داروی ایمنوتراپی (anti-PD-1) درصـورت تجـویز همزمـان بـا پروبیوتیـک *Bifidobacterium* گـزارش شـده اسـت. همچنین، گـزارش شـده اسـت کـه اسـتفاده از نوشـیدنی پروبیوتیک حاوی *Bifidobacterium longum* می‌تواند منجر به تغییـر در فعالیـت متابولیـک سـلول‌های سـرطان کبد، کاهش تقسیم آن‌ها، بهبود سـطح SCFA، کـاهش فیبروز، کاهش نیاز بیماران به بستری شدن در بیمارسـتان و بهبـود نـرخ بقـای یک‌سـاله در بیمـاران مبـتلا بـه ایـن بـــدخیمی شـــود(۹۵). هـــم‌چنـــین، اثـــر پروبیوتیـــک *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 در تعـدیل پاسخ ایمنـی در مـدل موشـی HCC مـورد بررسـی قـرار گرفته است. ایـن بـاکتری قـادر اسـت از طریـق کـاهش سطح IL-17 و TGF-β و همچنین مهار مسیر پیام‌رسـانی IL-17/TLR2/MAPKP38/STAT-3 از ابـتلا بـه HCC پیشگیری کند(۹۶).

عوامل مختلفی موجب پاسخ سلول‌های سرطانی بـه داروهای ضد توموری می‌شـوند کـه از مهم‌تـرین آن‌هـا می‌تـوان بـه ترکیـب ریـز محـیط تومـوری اشـاره کـرد. ترکیب این ریز محیط همچنین در تعیـین پیش‌آگهـی و مقاومت درمانی سرطان به داروهای رایج ضـد تومـوری 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 ریـز محـیط تومـوری در مدل موشی HCC موجب کاهش حجم تومـور گـردد و بـــدین ترتیـــب کـــارایی anti-PD-1 را در مقابلـــه بـــا سلول‌های توموری افزایش دهد(۹۲).

یافته‌های موجود نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها نـه تنهـا در بازگردانـدن تعـادل میکروبیـوم روده، بلکـه در تعدیل پاسخ‌های ایمنی، کاهش التهاب و بهبود عملکـرد کبد نقش دارنـد. بـا ایـن حـال، شـواهد بـالینی همچنـان پراکنـده و ناهمگون‌انـد و در برخـی حوزه‌هـا ماننـد بدخیمی‌های کبدی یا مراحل پیشرفته سیروز، داده‌هـای قطعی برای توصیه بالینی وجود نـدارد. از ایـن‌رو، مسیر آینده تحقیقات باید بـر طراحـی کارآزمایی‌هـای بـالینی چند مرکزی با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تـر، استانداردسـازی سویه‌ها، دوز و مدت مداخله متمرکز شود. علاوه بر این، ارزیابی دقیق ایمنی پروبیوتیک‌ها در بیماران دچار نقص ایمنی یا تحت درمان‌هـای تهـاجمی ضـروری اسـت. در نهایـت، اگرچـه پروبیوتیک‌هـا را می‌تـوان بـه‌عنوان گزینه‌ای کمکی در کنار رویکردهای استاندارد درمـانی در نظـر گرفـت، امـا اسـتفاده‌ی گسـترده و بـالینی آن‌هـا منوط به شواهد قوی‌تر و راهنماهای بالینی مبتنی بـر داده است.

References

1. 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.
2. 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.
3. Gan C, Yuan Y, Shen H, Gao J, Kong X, Che Z, et al. Liver diseases: epidemiology, causes, trends and predictions. Signal

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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-1α 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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. Kobyliak 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 Gastrointestin 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. Manzhalii 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, Khazaee-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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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-1β 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]

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, Khorrami 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, Moawed 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, Khazaee-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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-17]