

· 论著 ·

介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗治疗中晚期肝癌效果观察*

孙正路^{1,*} 王航宇¹ 张艳婷²

1.河南大学第一附属医院消化内科(河南 开封 475000)

2.开封市中心医院神经内科(河南 开封 475000)

【摘要】目的 探讨介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗治疗中晚期肝癌效果。**方法** 选取2021年1月~2023年4月在本院确诊的中晚期肝癌患者66例。依据患者治疗方法不同进行分组,对照组30例先行TACE介入治疗后,再进行靶向治疗联合免疫治疗,联合组36例先行靶向治疗联合免疫治疗后再行TACE介入治疗。统计两组疗效、不良反应、AFP水平。**结果** 两组疗效比较, $P>0.05$; 两组白细胞减少、甲状腺功能减低、血小板减少、甲状腺功能减低比较, $P>0.05$, 联合组低蛋白血症发生率低于对照组($P<0.05$); 随访0周, 两组AFP水平比较, $P>0.05$, 随访4~24周, 联合组AFP水平均低于对照组($P<0.05$)。**结论** 介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗对中晚期肝癌患者具有潜在的治疗优势, 可促使AFP水平下降, 减少低蛋白血症的发生。

【关键词】中晚期; 肝癌; TACE; 仑伐替尼; 信迪利单抗

【中图分类号】R575

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210564)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.2.040

Efficacy of Interventional Therapy Combined with Lenvatinib and Sindilizumab in the Treatment of Advanced Liver Cancer*

SUN Zheng-lu^{1,*}, WANG Hang-yu¹, ZHANG Yan-ting².

1.Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

2.Department of Neurology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the effect of interventional therapy combined with Renvatinib and sindilizumab in the treatment of advanced liver cancer.

Methods 66 patients with advanced liver cancer diagnosed in our hospital from January 2021 to April 2023 were selected. Patients were divided into different groups according to different treatment methods. 30 cases in the control group received TACE interventional therapy first and then targeted therapy combined with immunotherapy, and 36 cases in the combined group received TACE interventional therapy first and then targeted therapy combined with immunotherapy. The efficacy, adverse reactions and AFP levels of the two groups were analyzed. **Results** The curative effect of the two groups was compared, $P>0.05$; Leukopenia, hypothyroidism, thrombocytopenia and hypothyroidism were compared between the two groups, $P>0.05$. The incidence of hypoproteinemia in the combined group was lower than that in the control group ($P<0.05$). After 0 weeks of follow-up, AFP levels were compared between the two groups ($P>0.05$). After 4 to 24 weeks of follow-up, AFP levels in the combined group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Interventional therapy combined with Renvatinib and sindilizumab has potential therapeutic advantages in patients with advanced liver cancer, which can decrease AFP level and reduce the occurrence of hypoproteinemia.

Keywords: Middle and Late Stage; Liver Cancer; TACE; Renvatinib; Sindilimab

肝癌作为最常见的恶性肿瘤之一, 在全球范围内都具有较高的发病率和死亡率^[1]。根据世界卫生组织的数据, 每年约有75万人死于肝癌, 其中大多数是中晚期肝癌^[2]。尽管在过去几十年中, 肝癌的诊断和治疗方法得到了显著的改进, 但中晚期肝癌的治疗仍然面临着巨大的挑战。传统的介入治疗方法如经肝动脉化疗栓塞术(TACE)可以有效控制肿瘤的局部进展, 但对于肿瘤的全身治疗效果有限。靶向治疗和免疫治疗作为新一代肝癌治疗策略的代表, 已经取得了显著的进展, 但单独应用时也存在一些局限性。近年来, 联合治疗策略逐渐受到关注, 并引起了临床研究的兴趣。联合治疗的目的是通过不同治疗方法的互补作用, 提高疗效, 减轻不良反应, 延长患者的生存期。其中, 介入治疗联合靶向治疗和免疫治疗的组合被认为具有潜在的优势。以往的一些临床研究数据也支持了这一观点。一项研究发现^[3], 在采用TACE联合靶向治疗的中晚期肝癌患者中, 肿瘤缩小和疾病控制率明显提高, 生存期也得到了显著延长。另外, 一项回顾性研究表明^[4], TACE联合免疫治疗的组合在中晚期肝癌患者中显示出较好的疗效和耐受性。本研究旨在评估介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗治疗中晚期肝癌的疗效, 并与传统的顺序治疗方案进行比较, 以期为中晚期肝癌的治疗提供更有效的临床决策依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月~2023年4月在本院确诊的中晚期肝癌患者66例。

纳入标准: 年龄在18岁以上; 确诊为中晚期肝癌(BCLC-C或BCLC-B分期); 满足TACE介入治疗和靶向治疗联合免疫治疗的适应症; 肝功能Child-Pugh评分A或B级; 具备完整的医学记录和随访资料; 能够理解并遵守研究协议并签署知情同意书。排除标准: 存在严重的器官功能障碍, 如心肺、肾脏等; 其他原发性肿瘤或继发肿瘤; 存在明显的消化道出血风险或血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$; 有未经有效控制的高血压或心脏疾病史; 有严重的感染或免疫系统疾病史; 有严重的精神疾病史或精神药物治疗史; 参加其他临床试验或接受其他治疗干预; 孕妇或哺乳期妇女。依据患者治疗方法不同进行分组, 对照组30例先行TACE介入治疗后, 再进行靶向治疗联合免疫治疗, 联合组36例先行靶向治疗联合免疫治疗后再行TACE介入治疗。对照组: 男性24例, 女性6例, 年龄45~69岁, 平均年龄(56.72 ± 6.79)岁, Child-Pugh分级: A级27例, B级3例, BCLC分期: B分期18例, C分期15例。联合组: 男性24例, 女性12例, 年龄45~70岁, 平均年龄(56.43 ± 6.54)岁, Child-Pugh分级: A级29例, B级7例, BCLC

【第一作者】孙正路, 男, 住院医师, 主要研究方向: 消化内科方面。E-mail: szlyt@163.com

【通讯作者】孙正路

分期: B分期20例, C分期16例。两组一般资料, $P>0.05$ 。

1.2 研究方法 (1)对照组: 1)TACE介入治疗: 每4-6周进行1次TACE治疗, 每次化疗药物使用的主要是氧化铂50-120mg、阿霉素40-60mg、替加氟20-30mg, 治疗方案根据个体情况调整。2)靶向治疗: 采用仑伐替尼口服剂量为8mg/d, 每日1次, 连续28天为1个疗程, 观察疗效后继续用药或停药。3)免疫治疗: 采用信迪利单抗静脉注射, 剂量为240mg, 每2周1次, 共6次疗程。(2)联合组: 1)靶向治疗: 采用仑伐替尼口服剂量为8mg/d, 每日1次, 连续28天为1个疗程, 观察疗效后继续用药或停药。2)免疫治疗: 采用信迪利单抗静脉注射, 剂量为240mg, 每2周1次, 共6次疗程。3)TACE介入治疗: 每4-6周进行1次TACE治疗, 每次化疗药物使用的主要是氧化铂50-120mg、阿霉素40-60mg、替加氟20-30mg, 治疗方案根据个体情况调整。(3)两组均在治疗中密切观察并针对不良反应及时处理, 并根据患者病情随时调整治疗方案。随访期为6个月, 治疗后2周、4周、6周、8周、16周、24周各随访1次, 评估疗效和不良反应。

1.3 观察指标 (1)疗效: CR指肿瘤消失或缩小至无法检测来表示疗效; PR指肿瘤缩小至一定程度, 比如体积缩小了30%以上, 或者病灶数量减少了50%以上; SD指肿瘤体积或数量没有明显变化, 或者变化不够明显以达到PR定义的标准; PD指肿瘤体积或数量增大。ORR=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。DCR=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)不良反应: 白细胞减少、低蛋白血症、甲状

腺功能减低、血小板减少、甲状腺功能减低。(3)AFP水平: 采集患者肘部静脉血3mL, 离心, 3000r/min, 10min, 采用全自动生化分析仪检测。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用t检验; 计数资料用[n(%)]表示, 比较用 χ^2 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 两组疗效比较, $P>0.05$, 见表1。

2.2 两组不良反应比较 两组白细胞减少、甲状腺功能减低、血小板减少、甲状腺功能减低比较, $P>0.05$, 联合组低蛋白血症发生率低于对照组($P<0.05$), 见表2。

2.3 两组AFP水平比较 随访0周, 两组AFP水平比较, $P>0.05$, 随访4~24周, 联合组AFP水平均低于对照组($P<0.05$), 见表3。

表1 两组疗效比较[n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	30	1	9	12	8	10(33.33)	22(73.33)
联合组	36	1	16	15	4	17(47.22)	32(88.89)
χ^2						1.306	2.662
P						0.253	0.103

表2 两组不良反应比较[n(%)]

组别	例数	白细胞减少	低蛋白血症	甲状腺功能减低	血小板减少	甲状腺功能减低
对照组	30	4(13.33)	10(33.33)	8(26.67)	6(20.00)	8(26.67)
联合组	36	5(13.89)	4(11.11)	10(27.78)	6(16.67)	11(30.56)
χ^2		0.004	4.835	0.010	0.122	0.121
P		0.948	0.028	0.920	0.727	0.728

表3 两组AFP水平比较(mol/L)

组别	例数	随访0周	随访2周	随访4周	随访6周	随访8周	随访16周	随访24周
对照组	30	811.54 \pm 12.65	683.32 \pm 11.67	633.65 \pm 22.52	555.43 \pm 17.54	491.12 \pm 15.58	395.32 \pm 20.65	235.65 \pm 16.66
联合组	36	816.43 \pm 11.98	586.62 \pm 13.35	412.26 \pm 20.09	311.45 \pm 15.52	215.42 \pm 17.65	109.87 \pm 17.74	95.32 \pm 12.25
t		1.610	31.005	42.193	59.938	66.608	60.413	39.376
P		0.112	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

仑伐替尼是一种口服的抗癌药物, 属于一类叫做酪氨酸激酶抑制剂的药物, 可以抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)和其他受体的活性, 从而阻断肿瘤的血供, 抑制肿瘤生长和扩散, 目前主要用于甲状腺癌、肾细胞癌、肝癌^[5-7]。信迪利单抗是一种PD-1抑制剂, 适用于晚期非小细胞肺癌、晚期肝癌等恶性肿瘤的免疫药物^[8-10]。信迪利单抗主要是通过动员机体自身的免疫功能, 激活自身的免疫杀伤T细胞的作用, 从而通过杀伤T细胞来杀死癌细胞, 起到抗肿瘤治疗的作用^[11-12]。目前临床上已经获批用于晚期非小细胞肺癌的一线治疗, 一般信迪利单抗适合化疗药物联合使用, 同时也可以用于晚期肠癌、晚期食管癌或晚期肝癌患者的一线治疗^[13-14]。本次研究结果显示, 两组疗效比较, $P>0.05$, 说明介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗在治疗中晚期肝癌方面可能具有与传统顺序治疗方案相当的疗效。两组白细胞减少、甲状腺功能减低、血小板减少、甲状腺功能减低比较, $P>0.05$, 这说明介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗与传统顺序治疗方案在不良反应的发生方面可能具有相似的安全性。联合组低蛋白血症发生率低于对照组($P<0.05$), 这意味着介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗可能具有降低低蛋白血症的发生风险^[15]。低蛋白血症是中晚期肝癌患者常见的并发症之一, 可导致营养不良和免疫功能下降, 影响患者的生存和生活质量^[16-17]。因此, 联

合治疗方案的低蛋白血症发生率低于对照组的结论具有重要的临床意义。在随访0周时, 两组之间在AFP水平方面没有显著差异。这意味着在治疗开始阶段时, 介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗与传统顺序治疗方案对AFP水平可能没有明显的影响。然而, 在随访4~24周时, 联合组的AFP水平均低于对照组, 这表明介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗可能能够更有效地控制AFP水平的升高^[18]。AFP是中晚期肝癌的重要肿瘤标志物, 其水平的控制和降低与肿瘤的生长和进展密切相关^[19-20]。因此, 联合治疗方案在降低AFP水平方面的优势具有重要的临床意义。

综上所述, 介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗对中晚期肝癌患者具有潜在的治疗优势, 可促使AFP水平下降, 减少低蛋白血症的发生。

参考文献

[1] 陈梦丽. 凝血4项指标及肿瘤标志物诊断乙型肝炎相关肝癌的价值及与病理分期的相关性[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(07): 61-62+65.
 [2] 金长海, 王芳, 李艳红, 等. 双能CT扫描联合血清HMG A2和STAT3检测对早期原发性肝癌患者的诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(10): 125-127.
 [3] Kim D, Lee JH, Moon H, et al. Development and evaluation of an ultrasound-triggered microbubble combined transarterial chemoembolization (TACE) formulation on rabbit VX2 liver cancer model[J]. Theranostics, 2021, 11(1): 79-92.
 [4] Schöler D, Castoldi M, Jördens MS, et al. Enlarged extracellular vesicles are a negative prognostic factor in patients undergoing TACE for primary or secondary liver cancer—a case series[J]. PLoS One, 2021 Aug 18; 16(8): e0255983.
 [5] 马军伟. TACE联合微波消融术治疗不可切除孤立性肝癌的安全性及疗效研究[J]. 罕少疾病杂

志, 2022, 29 (07): 62-64.

[6] Singal AG, Sanduzzi-Zamparelli M, Nahon P, et al. International Liver Cancer Association (ILCA) white paper on hepatocellular carcinoma risk stratification and surveillance [J]. *J Hepatol*, 2023 Jul; 79 (1): 226-239.

[7] Godfrey TM, Villavicencio EA, Barra K, et al. Advancing Liver Cancer Prevention for American Indian Populations in Arizona: An Integrative Review [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022 Mar 10; 19 (6): 3268.

[8] 李恒, 袁俊建, 许艳东, 等. MR扩散加权成像联合血清IP-10、GPC3检测在原发性肝癌诊断中的临床价值 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21 (07): 119-121.

[9] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021 Jul; 22 (7): 977-990.

[10] Xu Q, Wang J, Sun Y, et al. Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Anlotinib for PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: A Multicenter, Single-Arm, Prospective Phase II Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022 Jun 1; 40 (16): 1795-1805.

[11] Yang Y, Wang Z, Fang J, et al. Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Pemtrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study (Oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11) [J]. *J Thorac Oncol*, 2020 Oct; 15 (10): 1636-1646.

[12] Molife C, Brnabic A, Stefanik V, et al. Sintilimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: network meta-analysis [J]. *Immunotherapy*, 2023 Mar; 15 (4): 293-309.

[13] Jiang H, Yu X, Li N, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant sintilimab, oxaliplatin and capecitabine in patients with locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: early results of a phase 2 study [J]. *J Immunother Cancer*, 2022 Mar; 10 (3): e003635.

[14] Zhang Z, Ye J, Li H, et al. Neoadjuvant sintilimab and chemotherapy in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: A prospective, single-arm, phase 2

trial [J]. *Front Immunol*, 2022 Oct 13; 13: 1031171.

[15] Zhang L, Wang W, Ge S, et al. Sintilimab Plus Apatinib and Chemotherapy as Second/Third-Line treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: a prospective, Single-Arm, phase II trial [J]. *BMC Cancer*, 2023 Mar 5; 23 (1): 211.

[16] Chen X, Xu X, Wang D, et al. Neoadjuvant sintilimab and chemotherapy in patients with potentially resectable esophageal squamous cell carcinoma (KEEP-G 03): an open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2023 Feb; 11 (2): e005830.

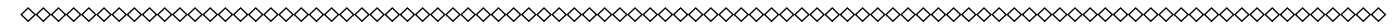
[17] Zhang W, Gong C, Peng X, et al. Serum Concentration of CD137 and Tumor Infiltration by M1 Macrophages Predict the Response to Sintilimab plus Bevacizumab Biosimilar in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2022 Aug 15; 28 (16): 3499-3508.

[18] Guo Y, Zhang W, Ying J, et al. Phase 1b/2 trial of fruquintinib plus sintilimab in treating advanced solid tumours: The dose-escalation and metastatic colorectal cancer cohort in the dose-expansion phases [J]. *Eur J Cancer*, 2023 Mar; 181: 26-37.

[19] Han X, Tang X, Zhu H, et al. Short-term dynamics of circulating tumor DNA predicting efficacy of sintilimab plus docetaxel in second-line treatment of advanced NSCLC: biomarker analysis from a single-arm, phase 2 trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2022 Dec; 10 (12): e004952.

[20] Lin SH, Zhang A, Li LZ, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency associated with sintilimab therapy in a patient with advanced lung adenocarcinoma: a case report and literature review [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022 Sep 24; 22 (1): 239.

(收稿日期: 2023-11-25)
(校对编辑: 孙晓晴)



(上接第99页)

究采用光冈氏肠内细菌群分析法检测ISS患儿和正常儿童的肠道菌群,发现两组酵母菌、肠球菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌、真杆菌、产气荚膜梭菌检出率虽无明显差异,但ISS组大肠杆菌水平高于对照组,乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌水平低于对照组,提示ISS患儿肠道菌群存在失调现象,尤其是乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌等厌氧菌水平明显下降。

为进一步探讨ISS患儿肠道菌群变化与其临床表现的关系,本研究对ISS患儿肠道菌群属水平和体格发育指标进行相关性分析,结果显示乳酸杆菌、双歧杆菌水平与身高、体重、BMI、骨龄呈正相关,拟杆菌水平与身高、体重、BMI呈正相关,提示肠道菌群变化与ISS体格发育存在关联,部分菌群的增加或减少可能参与ISS发病的过程。乳酸杆菌、双歧杆菌是肠道含量较高的有益菌群,能够与有害菌群竞争附着位点和营养物质,抑制有害菌的繁殖,在代谢方面能够促进肠道消化酶的分泌,加快营养物质和微量元素的吸收,帮助合成维生素。既往相关研究报道,乳酸杆菌不仅可以促进肠道菌群的发育和菌落结构平衡,同时能够为宿主提供部分维生素和必需氨基酸,提高宿主营养代谢,促进生长^[12-13];双歧杆菌能够提高宿主营养吸收率和生长性能^[14]。拟杆菌参与肠道碳水化合物发酵、胆汁酸和类固醇生物转化和含氮物质等代谢活动, Li D等^[15]报道普通拟杆菌、均匀拟杆菌、卵形拟杆菌均与儿童营养代谢指标相关,拟杆菌参与肠道碳水化合物发酵、胆汁酸和类固醇生物转化和含氮物质等代谢活动,据此推测拟杆菌可能通过调节肠道营养物质代谢影响宿主生长发育。

综上所述,ISS患儿相比正常儿童肠道菌群存在失调现象,尤其是乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌等厌氧菌水平明显下降,肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌水平与体格发育指标具有相关性,提示肠道菌群变化与ISS发病存在联系,调节肠道菌群有望成为临床治疗ISS的新方向。但本研究仍存在不足,各种肠道菌群参与ISS发病的具体机制尚未完全明确,后续仍需深入研究,其次如何根据本研究结果对ISS患儿进行肠道菌群干预及干预效果也需进一步探讨。

参考文献

[1] Rajput R, Rani M, Rajput M, et al. Etiological profile of short stature in children and adolescents [J]. *Indian J Endocrinol*

Metab, 2021, 25 (3): 247-251.

[2] Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy [J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92 (2): 71-83.

[3] Paltoglou G, Dimitropoulos I, Kourilaba G, et al. The effect of treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) on linear growth and adult height in children with idiopathic short stature (ISS): a systematic review and meta-analysis [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33 (12): 1577-1588.

[4] Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood development and the microbiome—the intestinal microbiota in maintenance of health and development of disease during childhood development [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (2): 495-506.

[5] Barratt MJ, Ahmed T, Gordon JJ. Gut microbiome development and childhood undernutrition [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30 (5): 617-626.

[6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 (第8版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1199-1200.

[7] 叶义言. 中国儿童骨龄评分法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 136-142.

[8] 张小芳, 杨泽园, 刘佳. 特发性矮小症儿童血清GH、IGF-1、微量元素与体格发育指标的相关性分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26 (6): 986-990.

[9] 夏雅, 潘秋飞, 吴安乐, 等. 重组人生长激素治疗特发性矮身材儿童对骨代谢指标的影响 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31 (1): 30-34.

[10] Sun X, Yuan Q, Du B, et al. Relationship between changes in intestinal microorganisms and effect of high temperature on the growth and development of bombyx mori larvae [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (18): 10289.

[11] Qi R, Sun J, Qiu X, et al. The intestinal microbiota contributes to the growth and physiological state of muscle tissue in piglets [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 11237.

[12] Wang G, Wang X, Ma Y, et al. Lactobacillus reuteri improves the development and maturation of fecal microbiota in piglets through mother-to-infant microbe and metabolite vertical transmission [J]. *Microbiome*, 2022, 10 (1): 211.

[13] Zhang Q, Jie Y, Zhou C, et al. Effect of oral spray with Lactobacillus on growth performance, intestinal development and microflora population of ducklings [J]. *Asian-Australas J Anim Sci*, 2020, 33 (3): 456-464.

[14] Sahandi J, Jafaryan H, Soltani M, et al. The Use of two Bifidobacterium strains enhanced growth performance and nutrient utilization of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fry [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11 (3): 966-972.

[15] Li D, Li Y, Dai W, et al. Intestinal Bacteroides sp. imbalance associated with the occurrence of childhood undernutrition in China [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2635.

(收稿日期: 2023-01-25)
(校对编辑: 孙晓晴)