

益生菌制剂联合双环醇片对非酒精性脂肪性肝炎患者炎症因子与肝纤维化相关细胞因子的影响

王娜, 代琴棋

(新疆医科大学第七附属医院消化内科, 新疆 乌鲁木齐 830028)

【摘要】目的 探讨益生菌制剂联合双环醇片对非酒精性脂肪性肝炎患者白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 及Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、透明质酸酶 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、Ⅳ型胶原 (CⅣ) 水平的影响。**方法** 选取新疆医科大学第七附属医院 2021 年 9 月至 2022 年 9 月收治的 60 例非酒精性脂肪性肝炎患者, 以随机数字表法分为对照组 (双环醇片口服治疗) 与观察组 (在对照组治疗的基础上加服益生菌制剂), 各 30 例, 均治疗 3 个月。对比两组患者治疗前后的血脂指标、肝纤维化指标 (血清 PCⅢ、HA、LN、CⅣ)、肠道菌群数量、肝功能指标 [血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)] 及炎症因子 (IL-6、CRP)。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患者血脂指标 [血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)], 肝纤维化指标, 肝功能指标, 炎症因子水平均降低, 较对照组, 观察组降低幅度更大; 血清 HDL-C 水平升高, 较对照组, 观察组升高幅度更大; 治疗后两组患者肠道葡萄球菌、肠杆菌数量均减少, 较对照组, 观察组减少幅度更大; 肠道乳酸杆菌、双歧杆菌均增多, 较对照组, 观察组增多幅度更大 (均 $P < 0.05$)。**结论** 枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊联合双环醇片治疗非酒精性脂肪性肝炎, 可通过抑制机体内炎症反应来减轻对肝功能的受损程度, 调节肠道菌群平衡, 改善血脂指标, 从而促进肝功能的恢复, 减轻肝纤维化程度, 利于病情恢复。

【关键词】 枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊; 非酒精性脂肪性肝炎; 血脂; 肝纤维化; 肝功能; 炎症因子

【中图分类号】 R575.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.12.0085.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.12.028

非酒精性脂肪性肝炎是脂肪性肝炎中的一类, 该病患者无过量饮酒史, 但是病理变化与酒精性肝炎相似。随着疾病的进展可能会发展为失代偿期肝硬化、代偿期肝硬化, 甚至肝癌, 并参与 2 型糖尿病、动脉粥样硬化的发生; 但该病发病隐匿, 不仅是临床隐匿性肝硬化的主要病因之一, 也是诱发肝衰竭、肝癌的主要危险因素。双环醇作为一种抗病毒性肝炎药物, 有显著的抗肝炎病毒效果, 同时对肝脏具有保护作用, 能够诱导乙肝病毒感染肝细胞凋亡, 快速清除病毒^[1]; 但非酒精性脂肪性肝炎的发病机制与肠道微生态紊乱也存在相关性, 因此多与益生菌制剂联合应用。枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊为消化道微生态制剂, 可直接补充正常生理活菌, 抑制肠道内有害细菌过度繁殖, 调整肠道菌群, 临床上主要用于因肠道菌群失调引起的腹泻、便秘、胀气等^[2]。基于此, 本研究旨在探讨益生菌制剂联合双环醇片对非酒精性脂肪性肝炎患者治疗效果的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 9 月至 2022 年 9 月新疆医科大学第七附属医院收治的非酒精性脂肪性肝炎患者 60 例,

以随机数字表法分为两组, 各 30 例。对照组患者中女性 13 例, 男性 17 例; 年龄 35~59 岁, 平均 (44.95 ± 7.63) 岁。观察组患者中女性 14 例, 男性 16 例; 年龄 34~57 岁, 平均 (45.76 ± 6.87) 岁。两组间基本情况对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版)》^[3] 中的相关诊断标准者; 予以肝脏超声、瞬时弹性成像或肝组织活检确诊为非酒精性脂肪性肝炎者; 有乏力、肝区隐痛、肝脾肿大等症状者; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) > 40 U/L 者等。排除标准: 继发于其他疾病所导致的脂肪肝者; 有肝癌或处于肝硬化代偿期者; 入组前 4 周曾接受果糖类、抗生素等对胃肠动力产生影响的药物治疗者等。本研究已经院内医学伦理委员会批准, 患者签署包含治疗药物、不良反应、注意事项等内容的知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者使用双环醇片 (北京协和药厂有限公司, 国药准字 H20051712, 规格: 50 mg/片) 治疗, 50 mg/次, 3 次/d, 治疗周期为 3 个月。观察组患者进行双环醇片 + 益生菌制剂 [枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊 (北京韩美药品有限公司, 国药准字 S20030087, 规格: 250 mg/粒)] 治疗, 双环醇片的服用方法同对照组, 枯草

基金项目: 新疆医科大学第七附属医院内科研基金项目 (编号: YZR2021-03)

作者简介: 王娜, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 消化内科。

杆菌肠球菌二联活菌胶囊的使用方式为 500 mg/次, 3 次/d, 治疗周期与对照组相同。在用药期间患者合理控制饮食, 不可暴饮暴食, 注意饮食营养的合理搭配, 多吃高蛋白、低糖、低脂等食物, 并且还需要进行适量的有氧运动, 增强自身免疫力。

1.3 观察指标 ①血脂指标。于治疗前后采集患者空腹静脉血 2 mL, 以 3 000 r/min 离心 (时间为 10 min), 完成后取血清, 并对总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 进行检测, 检测仪器为全自动生化分析仪 (迈瑞医疗国际有限公司, 型号: BS2000M)。②肝纤维化指标。血液采集、血清制备方式同①, 使用双抗体夹心免疫层析法测定患者治疗前后血清 III 型前胶原 (PC III)、透明质酸酶 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、IV 型胶原 (C IV) 水平。③肠道菌群数量。分别取治疗前后患者新鲜粪便 0.5 g, 在粪便取样中加入 0.9% 的无菌氯化钠溶液 (4.5 mL), 稀释至 10^9 (10 倍连续稀释法), 分别取 10^9 、 10^7 、 10^5 、 10^3 、 10^1 稀释液各 0.5 mL, 采用无菌涂布器均匀涂布, 各稀释度均重复涂布 2 个培养基平板, 静置待完全吸收后, 置 43 °C 培养 48 h, 其中葡萄球菌、肠杆菌采用需氧培养基, 乳酸杆菌、双歧杆菌采用厌氧培养基, 计算每克粪便湿重中菌落形成单位 (CFU) 的对数值。④肝功能指标与炎症因子。血液采集、血清制备及检测仪器、检测方式均与①相同, 对患者治疗前后血清 ALT、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、白细胞介素 -6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 水平进行检测。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 经 K-S 检验证实计量资料符合正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,

采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血脂指标比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 TC、TG、LDL-C 水平均降低, 观察组低于对照组; 血清 HDL-C 水平升高, 观察组高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肝纤维化指标比较 与治疗前比, 治疗后两组患者肝纤维化指标水平均降低, 观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者肠道菌群数量比较 与治疗前比, 治疗后两组患者葡萄球菌、肠杆菌数量均减少, 观察组少于对照组; 乳酸杆菌、双歧杆菌均增多, 观察组多于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者肝功能指标与炎症因子水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 ALT、AST、IL-6、CRP 水平均降低, 观察组均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

肠道与肝脏之间有着密切的联系, 即肠-肝轴, 肠道菌群失调和非酒精性脂肪性肝炎通过肠-肝轴相互作用, 互为因果; 肠道菌群失调时, 小肠细菌过度增生, 肠上皮完整性被破坏, 肠黏膜通透性加大, 导致细菌移位、内毒素进入门静脉, 一旦超过了肝脏的解毒能力, 会导致内毒素于肝脏中堆积, 加剧肝脏的炎症反应。肠道菌群主要通过 ①干扰机体能量代谢; ②干扰胆碱、胆汁酸代谢; ③破坏肠上皮细胞紧密连接, 增加肠黏膜通透性, 进而加重肠源

表 1 两组患者血脂指标比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	6.71 ± 0.96	5.79 ± 0.85*	3.09 ± 0.76	1.93 ± 0.57*	3.78 ± 0.63	3.45 ± 0.51*	1.04 ± 0.19	1.21 ± 0.38*
观察组	30	6.65 ± 0.84	4.97 ± 0.59*	2.98 ± 0.67	1.46 ± 0.45*	3.81 ± 0.56	2.52 ± 0.47*	1.09 ± 0.11	1.44 ± 0.35*
t 值		0.258	4.341	0.595	3.545	0.195	7.335	1.247	2.438
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。

表 2 两组患者肝纤维化指标比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PC III		HA		LN		C IV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	135.91 ± 15.73	127.76 ± 13.65*	81.69 ± 5.82	77.43 ± 5.57*	139.56 ± 14.95	130.63 ± 10.61*	71.78 ± 12.49	64.37 ± 5.94*
观察组	30	135.17 ± 16.25	115.95 ± 12.61*	82.08 ± 5.97	70.65 ± 5.45*	138.73 ± 15.58	113.19 ± 11.42*	71.46 ± 12.35	61.46 ± 5.09*
t 值		0.179	3.481	0.256	4.765	0.211	6.128	0.100	2.038
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。PC III: III 型前胶原; HA: 透明质酸酶; LN: 层粘连蛋白; C IV: IV 型胶原。

表3 两组患者肠道菌群数量比较 (lgCFU/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	葡萄球菌		肠杆菌		乳酸杆菌		双歧杆菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	8.43±0.57	7.61±0.49*	9.56±0.63	8.72±0.35*	6.89±0.58	7.37±0.29*	7.98±0.51	9.64±0.42*
观察组	30	8.55±0.42	6.83±0.37*	9.49±0.69	8.26±0.28*	6.79±0.46	7.96±0.35*	8.09±0.63	10.35±0.39*
t 值		0.928	6.958	0.410	5.621	0.740	7.110	0.743	6.785
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, *P<0.05。

表4 两组患者肝功能指标与炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		IL-6(ng/L)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	99.96±21.75	51.89±10.26*	63.56±9.49	40.51±5.71*	39.42±7.09	28.68±4.29*	11.71±4.96	7.59±2.37*
观察组	30	99.39±21.97	33.57±8.19*	63.82±8.93	30.75±4.86*	39.76±7.53	17.49±3.67*	11.53±4.41	4.69±1.09*
t 值		0.101	7.643	0.109	7.129	0.180	10.856	0.149	6.089
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, *P<0.05。ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; IL-6: 白细胞介素 -6; CRP: C-反应蛋白。

性内毒素血症; ④增加内源性乙醇浓度等多种途径参与非酒精性脂肪性肝炎的发生发展。另有研究发现, 非酒精性脂肪性肝炎患者的肠道常伴有肠道菌群失调, 且其严重程度与疾病的严重程度呈正相关^[4]。双环醇片是由双环醇制成的护肝药, 能够保护肝细胞膜、线粒体, 减少肝损伤, 促进脂质代谢, 降低血脂, 降低转氨酶水平; 同时还可以促进胶原降解、吸收, 保持肝细胞的细胞膜的稳定性, 改善细胞代谢能力, 抑制肝纤维化进展, 但有研究发现, 对于非酒精性脂肪性肝炎患者单用双环醇的临床疗效不佳, 需要联合其他药物进行辅助治疗^[5]。

肠道菌群失调后, 肠源性内毒素会促进肝脏的库普弗细胞产出 IL-6、CRP 等炎症细胞因子, 炎症细胞因子的生成也会加重对肝细胞、肠黏膜屏障的损伤, 导致肝细胞出现二次损伤, 引起恶性循环。枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊中含有枯草杆菌和肠球菌, 枯草杆菌可产生糖类分解酶、蛋白分解酶等多种消化酶, 能分解一般消化酶不能分解的物质, 从而促进肠道消化吸收; 肠球菌在进入肠道后可以快速定植, 形成生物屏障, 对有害菌的定植、侵袭进行有效抑制, 改善肠道屏障功能、肠源性内毒素及血氨水平, 减轻炎症因子对肝细胞的损伤, 利于肝功能的恢复; 同时还可以消耗肠道内的氧气, 在此环境下利于厌氧菌生长繁殖, 增加肠内有益菌群的数量, 从而调节肠道菌群的平衡^[6]。本研究中, 较对照组, 治疗后观察组患者血清 PC Ⅲ、HA、LN、C Ⅳ、ALT、AST、IL-6、CRP 水平降低幅度更大, 提示枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊联合双环醇片治疗非酒精性脂肪性肝炎, 可通过抑制机体内炎症反应

来减轻对肝功能的受损程度, 利于肝功能的恢复, 减轻肝纤维化程度。枯草杆菌肠球菌二联活菌通过增加肠内有益菌群的数量, 抑制有害菌的定植, 解决了肠道菌群失调情况, 最大程度地减轻有害菌对肠黏膜屏障的损伤程度, 降低了内毒素水平, 进一步解决了内毒素对肝脏的二次损伤问题, 使患者肝脏的炎症程度得以改善, 从而显著降低肠道内炎症细胞因子及转氨酶水平^[7]。

发生非酒精性脂肪性肝炎时, 患者肝细胞缺血、坏死, 导致肝脏分泌的胆汁酸变少, 降低患者肠道解毒能力, 造成肠道毒物的堆积; 而肠道毒物又会加重肠黏膜屏障的损伤, 不利于肠道清除能力的恢复, 减弱了肠道蠕动, 加重了肠道菌群失调, 并加快了非酒精性脂肪性肝炎进程, 形成恶性循环。本研究中, 相比对照组, 治疗后观察组患者葡萄球菌、肠杆菌数量均更少, 乳酸杆菌、双歧杆菌均更多, 提示在双环醇片的基础上辅以枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊治疗, 可使非酒精性脂肪性肝炎患者肠道菌群平衡得以改善, 利于病情恢复。枯草杆菌是枯草杆菌肠球菌二联活菌中的一种菌群, 在进入肠道后会迅速增殖, 其生长繁殖过程中会消耗大量的氧气, 使肠道内氧气含量减少, 营造了一个相对的厌氧环境, 为双歧杆菌、乳酸杆菌等厌氧菌的生长提供了良好的环境; 同时还可产生蛋白酶、淀粉酶、脂肪酶等各种消化酶, 帮助肠道进行消化、吸收^[8]。

肠道菌群通过调控在脂质代谢中起重要作用的酶类和调控因子, 从而为机体提供能量、影响脂肪吸收; 肠道菌群紊乱还会影响胆汁酸的合成和转化平衡, 不利于机

体内脂质的消化吸收,促进TC的合成,影响肠道的通透性,使脂多糖大量地进入血液,导致血脂发生异常^[9]。本研究中,相比对照组,治疗后观察组患者血清TC、TG、LDL-C水平降低幅度更大,血清HDL-C水平升高幅度更大,提示枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊联合双环醇片治疗非酒精性脂肪性肝炎,可有效改善血脂指标,控制病情发展。枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊通过降低患者内毒素水平、改善肠道屏障功能等措施来控制肠道革兰氏阴性杆菌过度生长,调节肠道菌群紊乱现象,有效矫正微生态的失衡,加快受损肠黏膜屏障的修复速度,使肠黏膜的通透性得以降低,进而阻止脂多糖进入血液,改善患者血脂紊乱情况^[10]。

综上,在双环醇片的基础上辅以枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊治疗,可使非酒精性脂肪性肝炎患者机体内炎症因子对肝功能的损伤得以控制,调节肠道菌群平衡,改善血脂指标,从而促进肝功能的恢复,减轻肝纤维化程度,利于病情恢复,值得临床推广与应用。

参考文献

- [1] 梁琼,庄捷,刘江建.瑞舒伐他汀联合双环醇治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2022,15(36):23-26.
- [2] 王蕊.枯草杆菌肠球菌二联活菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察[J].安徽医药,2018,22(5):940-943.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J].中华肝脏病杂志,2018,26(3):195-203.
- [4] 黄泽鑫,杨妙芳,杨钊,等.非酒精性脂肪性肝病患者肠道炎症与肠道菌群失调的相关性研究[J].医学研究生学报,2021,34(5):482-485.
- [5] 林达,李兰,汪杰,等.多种益生菌联合双环醇治疗脂肪肝所致肝损伤的临床疗效观察[J].中国现代医生,2018,56(33):39-43.
- [6] 汪洋.复方熊胆粉配合枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效及对血脂、MMP-13及TIMP-1的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(33):3708-3711.
- [7] 占国清,李芳,李儒贵,等.枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效评价[J].中国微生态学杂志,2017,29(1):74-77.
- [8] 杨林辉,郭华,蔡俊,等.枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊对非酒精性脂肪性肝炎肠道菌群失调的干预作用[J].世界华人消化杂志,2012,20(20):1873-1878.
- [9] 黄汝金.枯草杆菌肠球菌二联活菌治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察[J].临床研究,2017,25(1):84-85.
- [10] 易艳容,曾亚,何佳,等.非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化及双歧杆菌三联活菌胶囊对肠道菌群、肝功能、血脂及胰岛素抵抗的影响[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):87-92.

《现代医学与健康研究电子杂志》声明

尊敬的作者和读者:

近期,有不法中介和虚假网站冒用本刊之名,非法对外征稿,骗取作者审稿费和版面费,严重损害了本刊的权益和声誉。为防止广大读者和作者上当受骗,本刊在此郑重声明:

本刊从未以任何方式委托和授权任何机构与个人进行征稿, <http://xdyx.bjzccb.com> 为本刊唯一的投稿平台,本刊不接受纸质稿件、电子邮箱或其他渠道的投稿。

本刊不单独收取审稿费,版面费和审稿费是在文章初审录用后收取,如作者需发票,本刊将提供主办单位——北京卓众出版有限公司的正规发票,不额外收取任何费用。

本刊从未使用个人账号或其他公司账户收取版面费,本刊汇款账号如下:

开户银行:中国工商银行北京东升路支行

户名:北京卓众出版有限公司

银行账号:0200 0062 0900 4633 979

请广大读者和作者提高警惕,仔细甄别,以免上当受骗,如有任何问题和疑问,请及时与编辑部联系,电话:010-64882183,邮箱:xdyx2020@vip.163.com。

特此声明!

《现代医学与健康研究电子杂志》编辑部

2023年1月