

中图分类号: R969.4; R975+.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)09-0091-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.021



益生菌联合双环醇治疗非酒精性脂肪性肝病临床观察*

李娜, 王牧婷, 王乐, 吕晓敏, 吉远珍, 花慧莲[△], 李阳

(江苏省泰州市人民医院, 江苏 泰州 225300)

摘要:目的 探讨益生菌联合双环醇治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的临床疗效。方法 选取医院2020年4月至2021年9月收治的NAFLD患者92例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各46例。对照组患者口服双环醇片,观察组患者在此基础上口服枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊,均连续治疗3个月。结果 观察组总有效率为95.65%,显著高于对照组的84.78%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的肝酶指标(丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、谷氨酰转氨酶)水平均显著降低,且观察组均显著更低($P < 0.05$);血脂代谢指标(三酰甘油、总胆固醇)水平及体质指数均显著降低,且观察组均显著更低($P < 0.05$);白细胞介素6和脂多糖水平均显著降低,且观察组均显著更低($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者脂肪肝完全消退率为21.74%,显著高于对照组的13.04%($P < 0.05$)。结论 益生菌联合双环醇治疗NAFLD的短期疗效良好,可有效改善患者的肝功能及血脂代谢水平,降低血清IL-6和LPS水平,且安全性良好。

关键词: 益生菌;双环醇;非酒精性脂肪性肝病;临床疗效;肝功能;血脂代谢

Clinical Observation of Probiotics Combined with Bicyclol in the Treatment of Non - Alcoholic Fatty Liver Disease

LI Na, WANG Muting, WANG Le, LYU Xiaomin, JI Yuanzhen, HUA Huilian, LI Yang

(Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, China 225300)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of probiotics combined with bicyclol in the treatment of non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 92 patients with NAFLD admitted to the hospital from April 2020 to September 2021 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 46 cases in each group. The patients in the control group were treated with Bicyclol Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were treated with Live Combined Bacillus Subtilis and Enterococcus Faecium Enteric - Coated Capsules orally. Both groups were continuously treated for three months. **Results** The total effective rate in the observation group was 95.65%, which was significantly higher than 84.78% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of liver enzyme indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and γ - glutamyl transferase (GGT)] in the two groups were significantly lower, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of blood lipid metabolism indexes [triglyceride (TG) and total cholesterol (TC)] and body mass index (BMI) in the two groups were significantly lower, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin - 6 (IL - 6) and lipopolysaccharide (LPS) in the two groups were significantly lower, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the complete regression rate of fatty liver in the observation group was 21.74%, which was significantly higher than 13.04% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Probiotics combined with bicyclol has a good short - term efficacy in the treatment of NAFLD, which can effectively improve the liver function and blood lipid metabolism level of patients, reduce the level of serum IL - 6 and LPS, and has good safety.

Key words: probiotics; bicyclol; non - alcoholic fatty liver disease; clinical efficacy; liver function; blood lipid metabolism

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指除乙醇及明确肝损伤因素所致,以弥漫性大泡性脂肪变为主要特征的病理应激性肝脏损伤^[1]。NAFLD包括非酒精性脂肪性肝炎,若患者未接受针对性治疗,部分可发展为肝硬化甚至肝细胞癌。目前,NAFLD的发病机制尚未明确,

肥胖及脂肪变性等均会对肠道菌群产生影响,脂肪变性是导致患者发生NAFLD的主要危险因素^[2]。研究表明,益生菌可防止或改善脂肪肝模型小鼠肝脏脂肪变性,阻止纤维化发生^[3],对NAFLD患者的肝功能及血脂、血糖、炎性因子水平、肝脂肪浸润度均有不同程度

* 基金项目:江苏省药学会—奥赛康医院药学基金[A201938];江苏省药学会—恒瑞医院药学基金[H202025];北京医学奖励基金会课题[YXJL-2020-0276-0009]。

第一作者:李娜,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)linana_2055@163.com。

[△]通信作者:花慧莲,女,大学本科,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)rmyhhl@sina.com。

的影响,但存在争议^[4]。本研究中探讨了益生菌联合双环醇治疗NAFLD的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经影像学诊断确诊为NAFLD;无酗酒史或折合乙醇量每周低于140 g;临床资料完整。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为KY 202003901),患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:伴肝癌或处于肝硬化代偿期;伴肝、肾、肺、内分泌等原发性疾病;妊娠期或哺乳期;入组前4周曾接受果糖类、微生物制剂、抗菌药物等对胃肠动力产生影响的药物治疗;精神障碍或沟通障碍。

退出标准:主动要求终止治疗;发生严重药品不良反应,经临床医师评估需终止治疗。

病例选择与分组:选取医院2020年4月至2021年9月收治的NAFLD患者93例,按随机数字表法分为对照组(47例)和观察组(46例)。对照组患者中,男32例,女15例;年龄18~67岁,平均(40.40±13.90)岁。观察组患者中,男27例,女19例;年龄18~66岁,平均(40.11±13.91)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。仅对照组1例患者服用双环醇片后出现头晕、肢体散在红色皮疹,患者主动要求终止治疗,故退出本研究;其余患者均未出现药品不良反应。故最终纳入92例患者,重新比较两组患者的一般资料,对照组患者中,男32例,女14例;年龄18~67岁,平均(37.65±11.02)岁。观察组患者的一般资料不变。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组患者均进行饮食控制(脂肪、糖类等)、健康宣教、用药教育等,制订中等量有氧运动(每周4次,每次超过30 min)。对照组患者口服双环醇片(北京协和药厂有限公司,国药准字H20051712,规格为每片50 mg),每次25 mg,每日3次;观察组患者在对照组基础上口服枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(北京韩美药品有限公司,国药准字S20030087,规格为每粒250 mg),每次500 mg,每日2次。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)肝酶指标。于治疗前后抽取患者空腹静脉血,采用AllegraX-12R型离心机(美国贝克曼库尔特有限公司)离心(转速为3 500 r/min)10 min,分离上清液,采用AU5800型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及谷氨酰转氨酶(GGT)水平。2)血脂代谢指标及体质量指数(BMI)。按肝酶指标

检测方法检测三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)水平;测量患者身高及治疗前后的体质量,并计算BMI。3)白细胞介素6(IL-6)和脂多糖(LPS)。分别于治疗前后抽取患者空腹上肢静脉血各3 mL,离心(转速为3 500 r/min)10 min,用吸管将上清液移入无菌管中,做好标记后立即冻存于-80℃冰箱。采用酶联免疫吸附法测定IL-6和LPS水平,严格按试剂盒说明书操作。4)脂肪肝改善情况。采用肝脏超声(功率为100 W,频率为5 MHz)评估患者的脂肪肝改善情况,根据脂肪肝病灶范围划分,记录为重度、中度、轻度、完全消退。5)安全性:治疗1个月、3个月、6个月后随访,统计两组患者的药品不良反应发生情况。

疗效判定:肝酶指标恢复正常,肝脏超声示脂肪肝消退,为治愈;肝酶指标回落 $\geq 50\%$,肝脏超声示好转,为显效; $30\% \leq$ 肝酶指标回落 $< 50\%$,肝脏超声示无明显改变,为有效;肝酶指标回落 $< 30\%$,肝脏超声示无明显改变甚至加重,为无效。总有效=治愈+显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1至表5。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 46$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	6(13.04)	11(23.91)	22(47.83)	7(15.22)	39(84.78)
观察组	10(21.74)	23(50.00)	11(23.91)	2(4.35)	44(95.65)
χ^2 值					11.486
P 值					0.009

2 两组患者肝酶指标比较($\bar{X} \pm s, U/L, n = 46$)

Tab. 2 Comparison of liver enzyme indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, U/L, n = 46$)

组别	时间	ALT	AST	GGT
对照组	治疗前	129.57±40.29	77.30±26.12	94.67±46.38
	治疗后	71.26±27.06 ^a	45.78±16.11 ^a	75.35±39.22 ^a
观察组	治疗前	135.28±29.95	84.54±26.09	102.43±37.91
	治疗后	56.21±25.06 ^{ab}	35.11±16.41 ^{ab}	59.08±36.28 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。表3至表5同。

Note: Compared with those before the treatment,^a $P < 0.05$; Compared with those in the control group after the treatment,^b $P < 0.05$ (for Tab. 2-5).

3 讨论

NAFLD患者可能有不同的症状表现及不同程度的肝功能受损,若未及时治疗,极有可能导致肝衰竭甚至

表3 两组患者血脂代谢指标及BMI比较($\bar{X} \pm s, n = 46$)

Tab. 3 Comparison of blood lipid metabolism indexes and BMI between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 46$)

组别	时间	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	BMI(kg/m ²)
对照组	治疗前	2.42 ± 1.11	5.07 ± 0.89	27.32 ± 3.05
	治疗后	1.95 ± 1.02 ^a	3.71 ± 0.78 ^a	26.16 ± 2.76 ^a
观察组	治疗前	2.28 ± 0.81	5.06 ± 1.05	27.37 ± 2.26
	治疗后	1.53 ± 0.71 ^{ab}	3.08 ± 0.84 ^{ab}	25.10 ± 1.97 ^{ab}

表4 两组患者IL-6及LPS水平比较($\bar{X} \pm s, n = 46$)

Tab. 4 Comparison of IL-6 and LPS levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 46$)

组别	时间	IL-6(ng/L)	LPS(U/L)
对照组	治疗前	69.33 ± 14.60	157.26 ± 16.94
	治疗后	68.50 ± 14.87 ^a	147.26 ± 16.51 ^a
观察组	治疗前	69.72 ± 16.56	158.17 ± 17.50
	治疗后	61.97 ± 16.61 ^{ab}	155.22 ± 17.18 ^{ab}

表5 两组患者脂肪肝改善情况比较[例(%), n = 46]

Tab. 5 Comparison of the improvement of fatty liver between the two groups [case (%), n = 46]

组别	时间	重度	中度	轻度	完全消退
对照组	治疗前	15(32.61)	25(54.35)	6(13.04)	0(0)
	治疗后	8(17.39)	18(39.13)	14(30.43)	6(13.04)
观察组	治疗前	12(26.09)	27(58.70)	7(15.22)	0(0)
	治疗后	3(6.52)	8(17.39)	25(54.35)	10(21.74) ^{ab}

肝癌。目前,其发病机制的相关研究中,肠道微生态失衡及肠黏膜屏障损害的研究较多。枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊含屎肠球菌和枯草杆菌,均是健康人肠道中的正常菌群。服用后,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。肠道微生态是机体内部最大的微生态系统,其中栖息着大量细菌,在人类粪便中有近1/3的细菌^[5]。通过与宿主的长期协同进化,肠道内庞大的微生物群体已与机体发展为密不可分的关系^[6]。可通过多种环境条件的相互作用影响机体的生理及病理代谢过程^[7]。

NAFLD患者多数肥胖,易发生肝脏脂肪沉积,脂蛋白运输发生改变,从而导致脂代谢紊乱。枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊可降低血清TG及TC水平,提示其可能是改善NAFLD患者血脂代谢指标的辅助方法^[8]。NAFLD患者肠道中拟杆菌占比明显升高,但乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌占比呈下降趋势^[9]。在肠黏膜上皮中,增加禁食诱导脂肪因子的表达可减少机体脂肪沉积,发挥抗炎作用。拟杆菌可抑制禁食诱导脂肪因子的表达,从而导致NAFLD患者发生脂肪积累^[10]。益生菌可增加肠道内有益菌的数量,提升有益菌在肠道内的竞争优势,调节肠道内微生态平衡,抑制小肠内细菌的过度滋生,从而调节胃动力,改善肝脏脂肪沉积^[11]。本研究结果显

示,观察组患者治疗后的ALT,AST,GGT水平均显著更低,与LIU等^[12]的研究结果一致;两组患者治疗后的BMI均较治疗前显著降低,且观察组显著更低,提示饮食干预和运动干预可降低BMI,益生菌联合双环醇治疗干预效果更佳。

肠源性内毒素水平的升高与小肠细菌过度生长、细菌移位或黏膜通透性改变等有关,可能促使NAFLD发展为非酒精性脂肪性肝炎,若肠源性内毒素进一步聚集还会加重肝损伤,发展为不可逆损伤^[13]。肠道原有益生菌减少,产气杆菌、大肠埃希菌等有害菌群增加是患者菌群失调的主要表现^[14]。产气杆菌、大肠埃希菌均属革兰阴性杆菌,可产生LPS,会导致肝细胞出现脂质过氧化,从而损害肝细胞^[15];且LPS可通过其他信号途径激活胰岛细胞,导致多种炎性因子释放,对肝脏的炎症和病理损伤起介导作用。肠道生物屏障功能受损会激发IL-6等促炎介质释放,引发肝脏的氧化应激和炎性损伤,导致肝细胞凋亡、坏死,促进非酒精性脂肪性肝炎的发生和发展^[16]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的血清IL-6和LPS水平均显著低于对照组,提示益生菌可抑制NAFLD患者的肝纤维化,减轻机体炎性反应,与文献^[17]研究结果一致。

综上所述,益生菌联合双环醇治疗NAFLD的短期疗效良好,可有效改善患者的肝功能及血脂代谢水平,降低血清IL-6和LPS水平,且安全性良好。但本研究观察时间较短,后续将研究长期疗效及停药后疗效如何维持等。

参考文献

- [1] MA J, ZHOU QH, LI HK. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: insights on mechanisms and therapy[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1124.
- [2] 祝娟娟,程明亮,任婷婷,等. 蓝莓益生菌通过影响IL-22/JAK1/STAT3信号通路改善非酒精性脂肪肝的研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(2): 156-160.
- [3] XIE C, HALEGOUA - DEMARZIO D. Role of Probiotics in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Does Gut Microbiota Matter?[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2837.
- [4] 王薇,史林平,石蕾,等. 肠道益生菌辅助治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(2): 101-106.
- [5] 姚芳芳,黄煌,白利梅,等. 益生菌联合低聚果糖对小鼠非酒精性脂肪肝的影响及机制探讨[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2017, 37(7): 527-533.
- [6] 张红娜,王静,刘敬博,等. 解淀粉芽孢杆菌缓解非酒精性脂肪肝病的作用机制[J]. *华中农业大学学报*, 2022, 41(1): 210-218.
- [7] SAFIRI S, KHAZAEI S, MANSORI K, et al. Comments on "Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty