

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)06-0102-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.06.023



双歧杆菌三联活菌联合多烯磷脂酰胆碱对乙型肝炎肝硬化代偿期患者肠道菌群和免疫功能的影响*

李超¹, 孙艳华^{1△}, 孙庆贺¹, 王建成², 赵丽¹

(1. 河北省沧州市人民医院, 河北 沧州 061000; 2. 河北省沧州市第四医院, 河北 沧州 061500)

摘要:目的 探讨双歧杆菌三联活菌联合多烯磷脂酰胆碱辅助治疗乙型肝炎(简称乙肝)肝硬化代偿期的临床疗效,以及对患者肠道菌群、免疫功能的影响。方法 选取沧州市人民医院2020年8月至2022年8月收治的乙型肝炎肝硬化代偿期患者102例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各51例。两组患者均予常规治疗,并予多烯磷脂酰胆碱注射液静脉滴注,观察组患者加服双歧杆菌三联活菌胶囊。两组均连续治疗3个月。结果 观察组总有效率显著高于对照组(92.16%比74.51%, $P < 0.05$)。两组患者总胆红素、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶及血清层粘连蛋白水平均显著降低($P < 0.05$),肠道中肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌数量均显著增加,酵母样真菌数量均显著减少($P < 0.05$);T淋巴细胞亚群 CD_4^+ 、 CD_8^+ 水平及 CD_4^+/CD_8^+ 均改善;且观察组上述指标改善更显著($P < 0.05$)。结论 双歧杆菌三联活菌联合多烯磷脂酰胆碱辅助治疗乙型肝炎肝硬化代偿期,可有效缓解患者的临床症状,纠正肠道菌群失调状态,改善免疫功能,促进肝功能恢复。

关键词: 乙型肝炎;肝硬化;代偿期;双歧杆菌三联活菌;多烯磷脂酰胆碱;肠道菌群;免疫功能

Effects of Live Combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* Combined with Polyene Phosphatidylcholine on Intestinal Flora and Immune Function in Patients with Hepatitis B Virus - Related Compensated Liver Cirrhosis

LI Chao¹, SUN Yanhua¹, SUN Qinghe¹, WANG Jiancheng², ZHAO Li¹

(1. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061000; 2. The Fourth People's Hospital of Cangzhou, Cangzhou, Hebei, China 061500)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* combined with polyene phosphatidylcholine in the adjuvant treatment of hepatitis B virus - related compensated liver cirrhosis, and their effects on the patients' intestinal flora and immune function. **Methods** A total of 102 patients with hepatitis B virus - related compensated liver cirrhosis admitted to the Cangzhou People's Hospital from August 2020 to August 2022 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 51 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment and intravenous drip of Polyene Phosphatidylcholine Injection, on this basis, the patients in the observation group were given Live Combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* Capsules, Oral. Both groups were treated continuously for three months. **Results** The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (92.16% vs. 74.51%, $P < 0.05$). After treatment, the total bilirubin (TBiL), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and serum laminin (LN) levels in the two groups were significantly lower ($P < 0.05$), the counts of *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, and *Bacteroidetes* in the intestine were significantly higher, while that of yeast - like fungi was significantly lower ($P < 0.05$); the T lymphocyte subsets CD_4^+ , CD_8^+ levels and CD_4^+/CD_8^+ in the two groups were better; and the above indexes in the observation group were significantly better ($P < 0.05$). **Conclusion** Live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* combined with polyene phosphatidylcholine in the adjuvant treatment of hepatitis B virus - related compensated liver cirrhosis can effectively relieve the clinical symptoms of patients, regulate the imbalance of intestinal flora, improve immune function, and promote the recovery of liver function.

Key words: hepatitis B; liver cirrhosis; compensated period; live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus*; polyene phosphatidylcholine; intestinal flora; immune function

乙型肝炎(简称乙肝)患者常有免疫功能异常,机体无法有效抑制或清除病毒,造成肝细胞慢性炎性损伤,最终发展为肝硬化^[1]。乙肝肝硬化处于乙肝病毒感

染晚期,患者可伴有感染、消化道出血等并发症,还可因急性肾功能衰竭而死亡,代偿期乙肝肝硬化患者5年生存率仅14%~35%^[2-4]。也常发生肠道微生态平衡紊

*基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目[20220003]。

第一作者:李超,男,硕士,主治医师,研究方向为胃肠外科学,(电子信箱)15230709606@163.com。

△通信作者:孙艳华,男,博士,副主任医师,研究方向为胃肠外科学,(电子信箱)315448358@qq.com。

乱和内毒素血症,引发级联反应,可能导致肝功能持续损害,病情加重。目前,临床通常采用保肝治疗、抗病毒治疗等方案治疗乙肝肝硬化,但难以控制病情进展^[5]。双歧杆菌三联活菌可改善肠道功能,调节肠道微生态平衡,提高机体免疫功能,纠正内毒素血症,减少机体炎性细胞因子入血^[6]。多烯磷脂酰胆碱可修复、保护肝细胞,促进受损细胞再生,有效调节肝脏的能量代谢及平衡^[7]。基于此,本研究中探讨了双歧杆菌三联活菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗乙肝肝硬化代偿期的临床疗效,以及对患者肠道菌群、免疫功能及血清层粘连蛋白(LN)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[8]、《肝硬化诊治指南》^[9]相关诊断标准;肝硬化代偿期;年龄 ≥ 18 岁;1年内未接受过免疫调节剂、抗病毒药或微生态制剂等治疗;自愿参与本研究。本研究经沧州市人民医院医学伦理委员会审批(伦理批件号:202005103),患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:合并其他类型肝炎病毒感染;伴心、肺、肾等重要脏器功能不全;合并其他肝病,如酒精性肝损害、自身免疫性肝病、药物性肝损伤、代谢性肝病;对本研究拟用药物过敏;不配合治疗。

病例选择与分组:选取沧州市人民医院2020年8月至2022年8月收治的乙肝肝硬化代偿期患者102例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各51例。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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 51$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 51$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	乙肝病程 ($\bar{X} \pm s$,年)
观察组	35/16	54.95 $\pm$ 6.27	5.51 $\pm$ 1.05
对照组	33/18	55.32 $\pm$ 6.51	5.72 $\pm$ 1.11
χ^2/t 值	0.176	0.292	0.982
P 值	0.674	0.771	0.329

1.2 方法

两组患者均予降门脉压等常规治疗,并对合并症及时进行对症治疗,并予多烯磷脂酰胆碱注射液(成都天台山制药有限公司,国药准字H20057684,规格为每支5 mL:232.5 mg)10 mL,加入5%葡萄糖注射液250 mL稀释后静脉滴注,每日1次。观察组患者加服双歧杆菌三联活菌胶囊(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字S10950032,规格为每粒0.21 g),每次3粒,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)肝功能指标。采集患者治疗前后的空腹静脉血各10 mL,离心,取血清3 mL,使用全自动生化分析仪检测总胆红素(TBiL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和LN水平。2)肠道菌群计数。采用实时荧光定量聚合酶链反应分析仪检测患者肠道菌群水平[以每克粪便样本中计算所得细菌基因拷贝数的对数(lg)值计]。3)免疫功能指标。取上述血清5 mL,采用流式细胞仪检测患者T淋巴细胞亚群CD₄⁺和CD₈⁺水平,并计算CD₄⁺/CD₈⁺。

疗效判定^[10]:显效,临床症状及体征(黄疸、腹胀、乏力、腹水等)明显改善,肝功能相关指标降幅 $> 50\%$;有效,临床症状及体征明显改善,肝功能相关指标降幅为25%~50%;无效,临床症状及体征无明显改善,肝功能相关指标降幅 $< 25\%$ 。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组内行配对样本 t 检验,组间行独立样本 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2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 51$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 51$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	35(68.63)	12(23.53)	4(7.84)	47(92.16)
对照组	23(45.10)	15(29.41)	13(25.49)	38(74.51)
χ^2 值				5.718
P 值				0.017

3 讨论

乙肝肝硬化为终末期肝病,患者肝细胞损伤后,在炎症反应的持续刺激下,纤维结缔组织异常增生,以胶原蛋白为主的细胞外基质在肝脏内合成分泌增加,且降解速率相对较慢,于肝内窦周围间隙积聚,最终导致肝脏纤维化^[11]。同时肝脏发生病变,影响胆汁分泌,肠道血供减少,肠道蠕动减弱,肠道黏膜被破坏,进而影响肠道菌群平衡,导致其释放大量的内毒素,使肠道稳态失调,造成肝脏遭受内毒素攻击,形成恶性循环,加重病情。因此,防治肝病过程中恢复肠道稳态具有重要意义^[12-14]。

目前,临床治疗乙肝肝硬化主要以保肝、抗病毒为主。临床常用多烯磷脂酰胆碱作为辅助治疗药物,其主要成分为二亚酰磷脂胆碱,可恢复受损肝细胞膜,提高

表3 两组患者肝功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 51$)

Tab. 3 Comparison of liver function - related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

组别	TBiL($\mu\text{mol/L}$)		ALT(U/L)		AST(U/L)		LN(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55.89 $\pm$ 9.75	38.23 $\pm$ 6.30*	75.22 $\pm$ 10.13	39.65 $\pm$ 6.21*	76.32 $\pm$ 10.34	42.72 $\pm$ 7.81*	153.36 $\pm$ 17.23	60.23 $\pm$ 8.16*
对照组	55.96 $\pm$ 9.83	44.16 $\pm$ 7.55*	75.91 $\pm$ 10.67	50.12 $\pm$ 8.96*	77.23 $\pm$ 10.32	51.80 $\pm$ 8.13*	155.21 $\pm$ 17.32	91.90 $\pm$ 10.22*
t值	0.036	4.307	0.335	6.859	0.445	5.752	0.541	17.294
P值	0.971	0.000	0.738	0.000	0.657	0.000	0.590	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4至表5同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者肠道菌群计数比较($\bar{X} \pm s, n = 51$)

Tab. 4 Comparison of intestinal flora count between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

组别	肠球菌		双歧杆菌		乳酸杆菌		酵母样真菌		拟杆菌	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.33 $\pm$ 1.05	10.81 $\pm$ 2.11*	9.22 $\pm$ 1.13	11.95 $\pm$ 2.01*	9.12 $\pm$ 1.34	11.72 $\pm$ 1.93*	3.93 $\pm$ 0.83	2.33 $\pm$ 0.57*	9.01 $\pm$ 1.02	10.23 $\pm$ 1.06*
对照组	8.31 $\pm$ 1.03	8.98 $\pm$ 1.35*	9.31 $\pm$ 1.30	10.05 $\pm$ 1.66*	9.03 $\pm$ 1.13	9.98 $\pm$ 1.75*	3.91 $\pm$ 0.81	3.22 $\pm$ 0.76*	9.03 $\pm$ 1.04	9.45 $\pm$ 1.01*
t值	0.097	5.217	0.373	5.205	0.367	4.770	0.123	6.690	0.098	3.805
P值	0.923	0.000	0.710	0.000	0.715	0.000	0.902	0.000	0.922	0.000

表5 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 51$)

Tab. 5 Comparison of immune function - related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

组别	CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40.22 $\pm$ 6.55	49.21 $\pm$ 6.81*	36.22 $\pm$ 5.12	28.01 $\pm$ 4.11*	1.14 $\pm$ 0.26	1.72 $\pm$ 0.33*
对照组	40.37 $\pm$ 6.63	44.26 $\pm$ 6.75*	36.31 $\pm$ 5.14	32.15 $\pm$ 4.95*	1.12 $\pm$ 0.24	1.39 $\pm$ 0.29
t值	0.115	3.687	0.089	4.595	0.404	5.364
P值	0.909	0.000	0.930	0.000	0.687	0.000

机体内源性磷脂,补充其所需物质,还可增强膜的流动性和稳定性,调节膜活性,维持肝脏正常的膜功能^[15]。双歧杆菌三联活菌可用于改善肝硬化患者的肠道微生态,其主要包括长型双歧杆菌、粪肠球菌和嗜酸乳杆菌,能有效调节肠道环境,抑制肠道吸收,改善机体免疫功能,最终达到维持肠道微生态平衡的目的^[16-18]。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,提示联合用药能进一步提高临床疗效。观察组患者治疗后的TBiL,ALT,AST,LN水平均较对照组明显下降,提示联合用药可有效改善患者的肝功能,减轻肝功能损伤程度。观察组患者的肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌数量均较对照组明显增加,酵母样真菌数量较对照组明显减少,提示联用双歧杆菌三联活菌胶囊可调节机体肠道稳态,维持肠道菌群平衡。分析原因可能为微生态制剂中所含益生菌能使肠道渗透性、pH下降,快速清除有毒物质,诱导厌氧菌繁殖生长,进而建立生物学屏障,达到维持肠道稳态的效果^[19-20]。观察组患者的T淋巴细胞亚群CD₄⁺水平及CD₄⁺/CD₈⁺均较对

照组明显升高,CD₈⁺细胞水平明显降低,提示联合用药可有效提高患者的免疫功能。分析原因可能为双歧杆菌三联活菌能为机体提供维生素和多种微量元素,促进对营养物质的吸收与利用,增强机体免疫力,继而有效针对病原微生物。本研究结果与汪永华等^[21]的研究结果一致。不足之处在于,样本量较小,数据不足,长期疗效有待更进一步的临床研究证实。

综上所述,双歧杆菌三联活菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗乙肝肝硬化代偿期,可有效缓解患者的临床症状,纠正肠道菌群失调状态,改善免疫功能,促进肝功能恢复。

参考文献

[1] 侯艾林,贺汉军,唐剑萍. 复方丹参注射液联合替诺福韦酯治疗对乙肝肝硬化失代偿期肝脏硬度及血清Th1/Th2型细胞因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2022,40(11):69-72.

[2] 徐京杭,于岩岩,徐小元. 肝硬化研究进展和展望[J]. 中华肝脏病杂志,2021,29(2):108-110.

[3] LIM JK, NGUYEN MH, KIM WR, et al. Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(9):1429-1438.

[4] 孟金霞,卢喜玲,别文倩,等. 乙肝肝硬化并发原发性肝癌的相关危险因素分析[J]. 实用癌症杂志,2022,37(5):777-779.

[5] 谈晓洁,汪 蕾. 益气祛瘀饮联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙肝早期肝硬化疗效及对肝纤维化指标、炎性细胞因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(27):3048-3051.

[6] 王少鑫,崔立红,罗 哲,等. 双歧杆菌三联活菌联合多烯磷脂酰胆碱在非酒精性脂肪性肝病中的疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(9):990-994.

[7] 易 默,吕飒美,张 健,等. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片