

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.23.006

益生菌联合熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察^{*}

凌 琳¹, 王 俊², 但 果^{3△}

1. 南方医科大学深圳医院消化内科, 广东深圳 518000; 2. 南方医科大学深圳医院康复医学科, 广东深圳 518000; 3. 深圳大学医学部生物工程学院, 广东深圳 518000

摘 要:目的 探讨益生菌联合熊去氧胆酸(UDCA)治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的疗效。方法 选取 2016 年 8 月至 2018 年 1 月在南方医科大学深圳医院消化内科门诊治疗的 70 例 NAFLD 患者为研究对象, 分为试验组和对照组, 每组 35 例。试验组给予 UDCA 和双歧三联活菌口服治疗, 对照组仅给予 UDCA 口服, 用法同试验组, 疗程为 16 周。记录两组治疗前后肝功能、血脂、肝脏超声积分, 比较两组相关指标及疗效的差异。结果 与治疗前比较, 两组治疗后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、空腹血糖(FBG)、肝脏超声积分均明显下降($P < 0.05$), 且试验组 AST、ALT 下降水平平均显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 益生菌联合 UDCA 治疗 NAFLD 疗效显著, 可减轻肝脏损伤, 改善血脂、血糖代谢。

关键词: 益生菌; 熊去氧胆酸; 非酒精性脂肪性肝病

中图分类号: R575.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)23-3413-04

Clinic efficacy of probiotics combined with ursodeoxycholic acid on non-alcoholic fatty liver disease^{*}

LING Lin¹, WANG Jun², DAN Guo^{3△}

1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Rehabilitation Medicine, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 3. College of Bioengineering, Medical Department of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinic efficacy of probiotics combined with ursodeoxycholic acid(UDCA) in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods** Seventy patients with NAFLD were randomly divided into two groups. The treatment group ($n=35$) received UDCA capsules and bifidobacterium triple viable capsule, the control group ($n=35$) was treated with UDCA. The regimen lasted for sixteen weeks. The changes of liver function, blood lipid and fatty liver image under B ultrasound in the two groups were observed before and after treatment. **Results** The TC, TG, LDL-C, AST, ALT, FBG and B ultrasound score levels after 16 weeks of treatment was significantly decreased as compared with that before treatment in both groups ($P < 0.05$). ALT and AST in the treatment group were improved better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Probiotics combined with UDCA have significant curative effect on NAFLD, which can lighten the liver injury, regulate blood glucose and lipid metabolism.

Key words: probiotics; ursodeoxycholic acid; non-alcoholic fatty liver disease

非酒精性肝病(NAFLD)是一种非酒精因素所致并与胰岛素抵抗、遗传、环境等因素联系密切的获得性代谢应激性肝损伤, 其病理特征为肝细胞脂肪变性和肝内脂肪蓄积, 包括非酒精性单纯性脂肪肝(SFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和相关肝硬化及肝癌(HCC)。关于 NAFLD 的发病机制复杂, 目前未完全阐明, 但有研究显示, 小肠细菌过度生长、肠道菌群结构改变以及肠源性内毒素血症等在 NAFLD 的发生、发展中起到重要作用^[1-2]。研究发现, 双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗 NAFLD 具有较好的疗效^[3]。熊

去氧胆酸(UDCA)是治疗 NAFLD 常用的药物, 但两药联用的疗效国内外报道较少。本研究采用 UDCA 联合双歧三联活菌治疗 NAFLD 患者, 观察其治疗 NAFLD 肝损伤的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 8 月至 2018 年 1 月在南方医科大学深圳医院消化内科门诊治疗的 70 例 NAFLD 患者, 其中男 37 例, 女 33 例; 年龄 19~72 岁, 平均(41.7±15.9)岁。所有患者采用随机数字表法分为试验组和对照组, 各 35 例, 其中试验组男 17

^{*} 基金项目: 广东省深圳市宝安区医疗卫生科研项目(2016CX318); 深圳市基础布局项目(JCYJ20180507182040213)。

作者简介: 凌琳, 女, 主治医师, 主要从事脂肪肝及肠道微生态研究。 △ 通信作者, E-mail: danguo@szu.edu.cn。

例,女 18 例,平均(41.6±16.4)岁;对照组男 20 例,女 15 例,平均(41.8±15.3)岁。两组患者年龄、性别等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者诊断符合 NAFLD 诊断标准^[4]。排除有饮酒史,严重心、脑、肾等疾病,病毒性肝炎、遗传性肝病、糖尿病、自身免疫性肝病或甲状腺疾病等。同时排除使用抗生素、胃肠道动力药物及其他可影响肠道通透性制剂的患者。本研究经医院伦理委员会批准通过,纳入前所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者均给予适量运动、饮食调节治疗,对照组给予 UDCA 软胶囊(大熊制药株式会社)100 mg,3 次/天,试验组予以双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(晋城海斯制药有限公司)420 mg,2 次/天,联合 UDCA 100 mg,3 次/天,疗程均为 16 周。两组患者治疗期间未服用其他药物。

1.3 观察指标 在治疗前及治疗 16 周末采集各项观察指标。所有患者均空腹抽取静脉血,采用全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、空腹血糖(FBG)。治疗前及疗程结束后各检查肝脏彩超 1 次,由同一医师操作,两位 B 超

医师检查。脂肪肝超声积分方法:近场回声增强或肝区光点增粗、灶性高回声各计 1 分;远场回声衰减、肝肿大、肝内管道系统显示不清或无法辨认各计 2 分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;两组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 试验组和对照组治疗前、后血清各项指标比较 两组治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C、ALT、AST、FBG 差异均无统计学意义($t=-0.475、-1.346、1.862、0.230、0.166、-1.291, P>0.05$)。两组治疗后 TG、TC、LDL-C、ALT、AST、FBG 均低于治疗前,差异均有统计学意义($t=-1.896、-0.403、-1.474、-3.254、-1.544、0.926, P<0.05$);且治疗后试验组 AST、ALT 均明显低于对照组,差异均有统计学意义($t=7.419、6.250, P<0.05$)。见表 1。

2.2 试验组和对照组治疗前后肝脏超声积分比较 试验组和对照组治疗后肝脏超声积分均较治疗前[(3.457±1.010)、(3.342±1.258)分]明显下降,差异有统计学意义($t=5.531、4.482, P<0.05$);但试验组与对照组间差异无统计学意义($t=-2.289, P>0.05$)。

表 1 试验组与对照组治疗前后血液生化指标变化($n=35, \bar{x}\pm s$)

组别	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	FBG (mmol/L)
试验组							
治疗前	4.94±1.12	1.72±0.52	1.23±0.31	2.78±0.48	124.8±29.3	122.0±40.8	5.50±0.31
治疗后	4.78±1.06*	1.62±0.53*	1.25±0.31	2.63±0.45*	67.7±16.0*△	71.8±23.8*△	5.39±0.39*
对照组							
治疗前	5.07±1.19	1.91±0.64	1.09±0.34	2.95±0.59	123.1±29.8	120.4±42.7	5.63±0.40
治疗后	4.89±1.06*	1.85±0.50*	1.16±0.37	2.79±0.48*	84.2±25.4*	83.2±36.7*	5.49±0.36*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

3 讨 论

3.1 NAFLD 发病机制 NAFLD 是全球最常见的慢性肝病^[5],它不仅与肝硬化、肝癌的发生密切相关,而且可引起代谢紊乱,进而增加发生糖尿病、心脑血管疾病的概率。近 10 年来我国部分地区成人 NAFLD 患病率从 15%增长到 31%^[6],而且低体质量人群中该病的患病率亦超过 10%^[4],引起临床医生高度重视。关于 NAFLD 的发病机制,经典的“二次打击”学说认为,第一次打击主要是胰岛素抵抗引起肝细胞内脂肪沉积,使肝细胞对各类损害因子敏感性增高;而各种损害因子如肠细菌内毒素、氧化应激代谢产物等引起脂肪变性的肝细胞发生炎症级联反应,为第二次打击。近年来人们发现了多个 NAFLD 的易

感基因,比如 GCKR、PNPLA3 和 TM6SF2,它们的变异可能会使肝脏中脂肪代谢异常,与 NAFLD 的发生、发展有关^[7]。也有研究发现,肝脏铁负荷过重、肠道菌群改变、甲状腺激素水平异常和营养因素等也可能与 NAFLD 的发病有关^[8-9]。

3.2 双歧杆菌三联活菌改善 NAFLD 的机制 益生菌是一类对宿主有益的活性微生物,可定植于人体肠道内。有研究发现,其通过改善机体脂质代谢紊乱,抑制炎症反应,增加其抗脂质过氧化反应、改善肠道菌群紊乱状态等途径可预防和改善 NAFLD^[10]。其作用机制可能如下:(1)NAFLD 发病与肠道菌群失调所产生的有害代谢物质如内毒素等有关,益生菌可调节肠道菌群,减少这些物质产生。(2)肠黏膜屏障可

以阻止细菌和毒素通过门静脉进入肝脏,而益生菌可以增强并保护肠黏膜屏障功能,并可促进肠道上皮细胞的修复。(3)肠道菌群失调时产生的大量炎性物质可能促进脂肪肝发生、发展,益生菌能促进抗炎因子的表达,并能抑制如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1 等炎症因子的激活、生成,从而减轻炎症因子对肝脏的损害^[3]。因此,用益生菌治疗 NAFLD 为本研究提供了一定的理论依据。

3.2 UDCA 联合益生菌治疗 NAFLD 的疗效 UDCA 是一种亲水性胆汁酸,能促使受损肝细胞恢复正常,主要通过抗炎、抑制细胞凋亡等方面来发挥作用^[11]。其主要作用机制有以下几方面:(1)稳定细胞膜。UDCA 通过与细胞膜上非极性区结合,稳定线粒体膜通透性,防止线粒体肿胀破裂,并能抑制细胞色素 C 的产生,从而抑制肝细胞凋亡^[12]。(2)调节脂质代谢。UDCA 能促进肝内胆固醇转化和排泄,减轻肝细胞脂肪浸润,减少肝脏脂肪蓄积。(3)抗氧化作用。UDCA 能与疏水性胆汁酸结合,从而减少有细胞毒性的疏水性胆汁酸激活肝星状细胞,减轻过氧化应激反应和脂质过氧化作用对肝细胞的损伤。

ALT 和 AST 升高是反映肝细胞损害的敏感指标。本研究中对照组使用 UDCA 治疗 NAFLD,患者 ALT 和 AST 水平均有明显下降($P < 0.05$),表明 UDCA 对 NAFLD 患者肝功能改善有效,可能与上述机制中 UDCA 抗氧化、抑制细胞凋亡作用有关。有研究表明,UDCA 治疗肝脏损伤时具有良好的安全性^[13-14]。本研究中所有病例均未出现不良反应,亦提示该药物具有较好的安全性。益生菌联合 UDCA 治疗的试验组患者 ALT 和 AST 下降水平明显低于对照组($P < 0.05$),提示加用肠道微生态制剂在改善肝功能指标,减轻肝脏损伤方面效果更优。这与王薇等^[15]对 NAFLD 患者在护肝治疗的同时加用益生菌,使患者血清转氨酶等肝功能指标得到改善的结果相符。在基础研究中,也有学者发现,使用双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对非酒精性脂肪肝大鼠治疗 4 周后,大鼠血清转氨酶等指标均有明显改善^[16],提示加用益生菌后更能改善肝功能。同时,本研究还发现,治疗 16 周后,两组患者的血脂、血糖水平均有改善,除 HDL-C 升高差异无统计学意义外($P > 0.05$),其他如 TG、TC、LDL-C、FBG 等指标均有明显下降($P < 0.05$),而且两组超声积分也较治疗前下降($P < 0.05$),提示 UDCA 能有效改善血脂、血糖代谢,减少肝脏脂肪过度沉积,可能与该药可调节脂质代谢的机制有关。然而试验组和对照组治疗后血脂、血糖及超声积分各项指标组间差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑与本研究样本量不够大有关。鉴于本研究患者数量和观察时间有限,仍需进一步开展大样本、多中心的临床研

究确定远期疗效。

综上所述,本研究提示,双歧杆菌三联活菌联合 UDCA 对 NAFLD 有良好疗效,优于单用 UDCA,可显著改善肝功能,是治疗患者安全、有效的方案。双歧杆菌三联活菌对 NAFLD 肝功能的改善有促进作用。

参考文献

- [1] VAN BEST N, JANSEN P L, RENSEN S S. The gut microbiota of nonalcoholic fatty liver disease: current methods and their interpretation[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(3): 406-415.
- [2] ARSLAN N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44): 16452-16463.
- [3] PAOLELLA G, MANDATO C, PIERRI L, et al. Gut-liver axis and probiotics: Their role in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(42): 15518-15531.
- [4] 中华医学会肝病学分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 年更新版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 177-186.
- [5] LEONI S, TOVOLI F, NAPOLI L, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(30): 3361-3373.
- [6] ZHU J Z, ZHOU Q Y, WANG Y M, et al. Prevalence of fatty liver disease and the economy in China: A systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(18): 5695-5706.
- [7] BASURAY S, SMAGRIS E, COHEN J C, et al. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation[J]. *Hepatology*, 2017, 66: 1111-1124.
- [8] BRITTON L J, SUBRAMANIAM V N, CRAWFORD D H. Iron and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(22): 8112-8122.
- [9] ESHRAGHIAN A, NIKEGHBALIAN S, GERAMIZADEH B, et al. Serum magnesium concentration is independently associated with non-alcoholic fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(1): 97-103.
- [10] BASHIARDES S, SHAPIRO H, ROZIN S, et al. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(9): 782-794.
- [11] ALI M H, MESSIHA B A, ABDEL-LATIF H A. Protective effect of ursodeoxycholic acid, resveratrol, and N-acetylcysteine on nonalcoholic fatty liver disease in rats[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(7): 1198-1208.
- [12] TABOUY L, ZAMORA A J, OLIVA L. Ursodeoxycholic acid protects against ethanol-induced liver mitochondrial injury[J]. *Life Sci*, 2010, 23(11): 1213-1216. (下转第 3420 页)

综上所述,高血压的社区健康干预效果良好,能够降低患者的血压波动幅度和心脑血管事件的发生率,减少高血压相关继发性器官损害,进而提高患者的生活质量和满意度,可在临床推广应用。

参考文献

- [1] 冯婷婷,王佳贺.全科医生健康管理模式对老年高血压病人的综合防治研究进展[J].实用老年医学,2018,32(7):128-130.
- [2] MARFO A A,OWUSU-DAKU F T. Exploring the extended role of the community pharmacist in improving blood pressure control among hypertensive patients in a developing setting[J]. J Pharm Policy Pract,2017,10(1):39-45.
- [3] 何朝,张艳艳,赵莹颖,等.基于社区的健康干预对高血压患者服药自我效能及血压相关危险因素的影响[J].现代预防医学,2018,45(19):87-90.
- [4] 吴秀杰.社区老年高血压患者降压药物使用情况调查[J].北京医学,2017,39(6):649-650.
- [5] 董炜.血压波动性对社区老年高血压患者睡眠质量及认知功能的影响[J].医疗装备,2017,23(4):155-156.
- [6] 饶慧兰.微信健康教育对社区青年高血压患者的干预效果研究[J].中外医学研究,2018,28(3):164-165.
- [7] VENKATESHMURTHY N S,AJAY V S,MOHAN S, et al. M-Power heart project-a nurse care coordinator led, mHealth enabled intervention to improve the management of hypertension in India:study protocol for a cluster randomized trial[J]. Trials,2018,19(1):429-437.
- [8] 杨华,李配.家庭医生精细化、个体化、差异化对社区中老年高血压患者非药物治疗因素的影响效果[J].中国临床医生杂志,2017,45(5):111-112.
- [9] 王露宁,辛亚.健康教育在老年高血压患者护理中的应用效果分析[J/CD].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(10):59-62.
- [10] 邓棣文.老年高血压患者的社区护理干预效果研究[J].中国妇幼健康研究,2017,28(1):227-228.
- [11] FODOR J G,BAKER P,CHEN L, et al. On-treatment

blood pressures of older hypertensive patients in Canada: implications for systolic blood pressure intervention trial[J]. J Hypertens,2017,35(3):621-626.

- [12] ABDI H,TAYEFI M,MOALLEM S R, et al. Abdominal and auricular acupuncture reduces blood pressure in hypertensive patients[J]. Complement Ther Med,2017,31(8):20-26.
- [13] 韦日春.家庭医生签约式干预对社区高血压患者血压控制效果的研究[J].现代诊断与治疗,2017,28(7):1185-1186.
- [14] 文倩,白雪,黄玲玲,等.护理健康教育对老年高血压患者血压晨峰波动的影响[J].心血管康复医学杂志,2017,26(2):210-213.
- [15] DHUNGANA R R,KHANAL M K,JOSHI S A, et al. Impact of a structured yoga program on blood pressure reduction among hypertensive patients:study protocol for a pragmatic randomized multicenter trial in primary health care settings in Nepal[J]. BMC Complement Altern Med,2018,18(1):207-212.
- [16] 潘妃.老年高血压患者的社区健康管理模式和效果观察[J].重庆医学,2017,45(2):390-391.
- [17] 王萍,王宇,许时菲.高血压患者血流变及部分生化指标结果分析[J/CD].中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(20):115.
- [18] 龚蓓.血、尿生化指标联合检测用于高血压与糖尿病患者早期肾损伤诊断中的临床价值[J].中国实用医药,2017,12(3):76-77.
- [19] 沈正,刘兴德,陈云,等.培哚普利联合氨氯地平对老年高血压患者相关血清生化指标水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(23):15-18.
- [20] KOTOVSKAYA Y V,VILLEVALDE S V,TIGAI Z G, et al. Hypertensive patients' adherence, motivation, and awareness during fixed-dose perindopril and amlodipine combination treatment (Results of the CONSTANTA trial)[J]. Ter Arkh,2015,87(2):64-69.

(收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-05-02)

(上接第 3415 页)

- [13] WAH KHEONG C,NIK MUSTAPHA N R,MAHADEVA S. A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2017,15(12):1940-1949.
- [14] WARD J B,LAJCZAK N K,KELLY O B, et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2017,312(6):G550-G558.
- [15] 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.

- [16] KIM H,KIM D H,SEO K H, et al. Modulation of the intestinal microbiota is associated with lower plasma cholesterol and weight gain in hamsters fed Chardonnay grape seed flour[J]. J Agric Food Chem,2015,63(5):1460-1467.

(收稿日期:2019-03-10 修回日期:2019-06-24)