

双歧杆菌四联活菌片辅助治疗肝性脑病的疗效及对肠道菌群、肠道黏膜屏障功能的影响

方蕾¹ 王媛媛² 李晓¹ 吴博¹ 陈数荣¹ 周丹¹

(1 杭州市西溪医院 消化内科 浙江杭州 310023; 2 杭州市西溪医院 内分泌科 浙江杭州 310023)

[摘要]目的 探讨双歧杆菌四联活菌片辅助治疗肝性脑病(HE)的疗效及对肠道菌群、肠道黏膜屏障功能的影响。方法 选择2020年1月—2022年9月收治的HE患者80例作为研究对象。用随机数表法分为两组各40例。对照组接受常规治疗,实验组在对照组基础上联合双歧杆菌四联活菌片治疗。治疗2周比较效果,记录治疗前后肝功能[总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)]、肠道菌群、肠道黏膜屏障功能及白细胞介素-6(IL-6)变化情况。结果实验组总有效率为97.50%,高于对照组的80.00%($P<0.05$);治疗后,两组的肝功能指标(TBIL、AST、ALT)均较明显升高,且实验组高于对照组($P<0.05$);治疗后,两组的双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌、肠球菌水平均较治疗前升高,且实验组高于对照组($P<0.05$);治疗后,两组的内毒素、乳酸水及IL-6平均较治疗前降低,且实验组低于对照组($P<0.05$)。结论 双歧杆菌四联活菌片辅助治疗HE效果显著,可有效改善肝功能,调节肠道菌群及肠道黏膜屏障功能,值得临床推广运用。

【关键词】肝性脑病;双歧杆菌四联活菌片;疗效;肠道菌群;肠道黏膜屏障;肝功能

Effect of Bifidobacterium Quadruple Viable Tablets in Adjuvant Treatment of Hepatic Encephalopathy and Its Influence on Intestinal Flora and Intestinal Mucosa Barrier Function

Fang Lei¹, Wang Yuanyuan², Li Xiao¹, Wu Bo¹, Chen Shurong¹, Zhou Dan¹

1 Department of Gastroenterology, Hangzhou Xixi Hospital, Hangzhou 310023, China; 2 Department of Endocrinology, Xixi Hospital, Hangzhou 310023, China;

[Abstract] Objective To investigate the effect of Bifidobacterium quadruplex viable tablet in the adjuvant treatment of hepatic encephalopathy (HE) and its influence on intestinal flora and intestinal mucosal barrier function. Methods 80 patients with HE from January 2020 to September 2022 were selected as the study subjects. The patients were randomly divided into two groups with 40 cases each. The control group received routine treatment, and the experimental group was treated with Bifidobacterium quadruplex viable tablets on the basis of the control group. The effect was compared after 2 weeks of treatment, and the changes of liver function (TBIL, AST, ALT), intestinal flora, intestinal mucosal barrier function and interleukin-6 (IL-6) before and after treatment were recorded. Results The total effective rate in the experimental group was 97.50%, higher than 80.00% in the control group ($P<0.05$); after treatment, the liver function indexes (TBIL, AST, ALT) in the two groups were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$); after treatment, Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterobacteriaceae and Enterococcus in the two groups were higher than those before treatment, and those in the experimental group were higher than those in the control group ($P<0.05$); After treatment, the levels of endotoxin, lactic acid water and IL-6 in the two groups were lower than those before treatment, and those in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Conclusion Bifidobacterium Silian Viable Tablet has significant effect in adjuvant treatment of HE, which can effectively improve liver function, regulate intestinal flora and intestinal mucosal barrier function, and was worthy of clinical promotion.

[Key words] Hepatic encephalopathy; Bifidobacterium quadruplex viable tablets; Efficacy; Intestinal flora; Intestinal mucosal barrier; Liver function

肝性脑病(HE)又称肝性昏迷,多集中发生于肝功能衰竭患者,且伴随肝功能损害加重,其患病率直线升高,是肝病科常见疾病^[1]。资料表明^[2],HE的具体表现为:意识障碍、行为失常、昏迷等,诱导肝脏疾病患者死亡首要原因。目前关于其具体致病机制国内外均尚未明确,多认为其发病与血氨升高、内毒素血症等因素所致的肠道微生态失去平衡有一定关联,因此促进新陈代谢是治疗HE的有效手段之一^[3]。目前,大量研究证实HE患者多存在明显的肠道菌群失衡现象,因此推测肠道菌群失去平衡是诱导HE发生、进展的又一关键点。双歧杆菌四联活菌片能够有效调节肝功能,对抑制病情进展有一定作用^[4]。此外,有研究证实^[5],双歧杆菌四联活菌片能够满足机体营养所需,对改善生理功能有积极作用,可维持人体肠道内菌群平衡,不会损害人体正常功能。基于上述发现,笔者开展了双歧杆菌四联活菌片辅助治HE的研究。报道如下:

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择2020年1月—2022年9月收治的HE患者80例作为研究对象。用随机数表法分为两组各40例。纳入标准:①符合《肝性脑病诊断治疗专家共识》^[6]中相关诊断标准;②患者伴有代谢紊乱、行为异常症状;③发病前智力、认知功能均正常;④患者知情并签署同意书。排除标准:①合并心、肺、肾等脏器功能不全患者;②近4周内服用抗生素、胃肠动力药物的患者;③合并感染性疾病、代谢性疾病或肠梗阻患者;④患有恶性肿瘤患者;⑤精神明显异常或无法正常沟通交流者。本研究征得伦理委员会同意,两组资料比较无明显差异($P>0.05$),有可比性。

表1 两组资料比较($\bar{X} \pm S$), $n(\%)$

组别	例数	性别(例)		病程(年)	Child-Pugh 分级		年龄(岁)	体质量指数 (kg/m^2)	学历		
		男	女		A 级	B 级			初中及以下	高中	大专及以上
实验组	40	24	16	4.98 ± 0.51	22	18	48.31 ± 5.29	21.89 ± 3.10	10	17	13
对照组	40	22	18	4.91 ± 0.53	21	19	48.92 ± 5.38	21.78 ± 3.08	12	16	12
t/χ^2		0.205		0.601	0.050		0.511	0.159	0.072		

P	0.651	0.549	0.823	0.611	0.874	0.917
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------

1.2 方法

对照组接受常规治疗：对饮食结构做调整，给予抑制胃酸、抗感染、保肝、营养支持、维持水电解质平衡治疗。

观察组在上述治疗基础上口服双歧杆菌四联活菌片（商品名：思连康；生产厂家：杭州远大生物制药有限公司；规格：0.5g/片；批准文号：国药准字 S20060010），餐后以温开水或温牛奶送服，3 片/次，3 次/d，对于症状严重者可遵医嘱或加倍服用，两组均持续治疗 2 周。

1.3 观察指标

（1）治疗 2 周比较效果。

（2）观察肝功能变化：采集治疗前、治疗 2 周空腹静脉血 4ml，以 3000r/min 的速度离心 5min（ $r=3\text{cm}$ ）后分离血清，期间严格无菌操作，以全自动生化分析仪（生产厂家：美国贝克曼公司；型号：AU5800）检测总胆红素（TBIL）、谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）水平，步骤按试剂盒说明书为准。

（3）比较肠道菌群变化：无菌条件下采集治疗前、治疗 2 周患者清洁粪便样本 0.5g，采用无菌棉签在洁净载玻片上涂布，厚薄适宜，待自然干燥后固定行革兰染色，在镜下观察结果乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌、肠杆菌。

观察肠道黏膜屏障功能变化：血清采集、分离同（2），以 ELISA 法测定血清中内毒素、白细胞介素-6（IL-6）、乳酸水平，试剂盒由武汉兴宏科技公司提供，步骤以试剂盒说明书为准。

1.4 疗效评定标准

显效：治疗后 24h 内精神症状、昏迷、昏睡等症状均消失，意识清晰；有效：治疗后 48h 内精神症状、昏迷、昏睡等症状改善，清醒且安静；无效：未达到上述标准或病情加重^[7]。

1.5 统计学方法

选择 SPSS21.0 软件分析数据，计量资料以（ $\bar{X} \pm S$ ）表示，分析用 t 检验，计数资料例表示，分析用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 治疗效果比较 实验组总有效率为 97.50% 高于对照组的 80.00%（ $P < 0.05$ ），表 2。

表 2 治疗效果比较（例）

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率（%）
实验组	40	32	7	1	97.50
对照组	40	17	15	8	80.00
χ^2					6.135
P					0.013

2.2 两组肝功能比较 治疗前，两组肝功能指标相较（ $P < 0.05$ ）；治疗后，两组的肝功能指标（TBIL、AST、ALT）均较治疗前升高，且实验组高于对照组（ $P < 0.05$ ），表 3。

表 3 两组肝功能比较（ $\bar{X} \pm S$ ， $\mu\text{mol/L}$ ）

组别	例数	TBIL		AST		ALT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	40	22.98 $\pm$ 3.19	47.31 $\pm$ 3.91 [*]	43.89 $\pm$ 5.09	73.31 $\pm$ 5.98 [*]	41.09 $\pm$ 5.21	78.31 $\pm$ 5.28 [*]
对照组	40	22.87 $\pm$ 3.31	38.31 $\pm$ 3.84 [*]	43.79 $\pm$ 5.21	67.82 $\pm$ 5.91 [*]	41.25 $\pm$ 5.38	69.31 $\pm$ 5.19 [*]
t		0.151	10.387	0.086	4.129	0.135	7.688
P		0.880	0.000	0.931	0.000	0.893	0.000

注：与治疗前比较，^{*} $P < 0.05$ 。

2.3 两组肠道菌群比较 治疗前，两组肠道菌群比较（ $P > 0.05$ ）；治疗后，两组的双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌、肠球菌均较治疗前升高，且实验组高于对照组（ $P < 0.05$ ），表 4。

表 4 两组肠道菌群比较（ $\bar{X} \pm S$ ，lg CFU/g）

组别	例数	双歧杆菌		乳杆菌		肠杆菌		肠球菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	40	7.01 $\pm$ 0.61	8.91 $\pm$ 0.73 [*]	7.11 $\pm$ 0.58	9.21 $\pm$ 0.69 [*]	7.21 $\pm$ 0.70	9.67 $\pm$ 0.81 [*]	7.19 $\pm$ 0.59	8.99 $\pm$ 0.74 [*]
对照组	40	6.98 $\pm$ 0.59	7.89 $\pm$ 0.71 [*]	7.09 $\pm$ 0.57	8.39 $\pm$ 0.67 [*]	7.19 $\pm$ 0.73	8.41 $\pm$ 0.80 [*]	7.20 $\pm$ 0.61	8.21 $\pm$ 0.71 [*]
t		0.223	6.334	0.156	5.392	0.125	6.999	0.074	4.810
P		0.824	0.000	0.877	0.000	0.901	0.000	0.941	0.000

注：与治疗前比较，^{*} $P < 0.05$ 。

2.4 两组肠道黏膜屏障功能比较 治疗前，两组肠道黏膜屏障功能级 IL-6 比较（ $P > 0.05$ ）；治疗后，两组的内毒素、乳酸、IL-6 均较治疗前降低，且实验组低于对照组（ $P < 0.05$ ），表 5。

表 5 两组肠道黏膜屏障功能及 IL-6 比较（ $\bar{X} \pm S$ ）

组别	例数	内毒素（EU/mL）		乳酸（nmol/L）		IL-6（mg/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	40	0.92 $\pm$ 0.21	0.41 $\pm$ 0.03 [*]	43.13 $\pm$ 3.88	21.19 $\pm$ 2.12 [*]	13.21 $\pm$ 2.11	6.29 $\pm$ 1.02
对照组	40	0.90 $\pm$ 0.22	0.56 $\pm$ 0.02 [*]	43.27 $\pm$ 3.91	29.41 $\pm$ 2.09 [*]	13.40 $\pm$ 2.09	8.37 $\pm$ 1.04
t		0.416	26.311	0.160	17.463	0.404	9.030
P		0.678	0.000	0.828	0.000	0.687	0.000

注：与治疗前比较，^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

HE 发生的前提条件是患者患有严重肝脏疾病或肝功能障碍,最终导致代谢紊乱所诱发的神经系统紊乱症状,目前认为 HE 的发生是多种因素共同作用所致的一种结果,但关于其详细的致病机制尚不明确^[8]。我国人口基础大,作为肝病大国,随着病情的发展,HE 的患病率逐年递增,给患者的预后造成不良影响,早发现早治疗是治疗此病的关键^[9]。

双歧杆菌四联活菌片是对人体有益的一种微生物制剂,其主要是通过提高肠道内局部有益细胞的免疫力,由此发挥对肠道保护作用,能够满足并维持肠道内菌群处于平衡状态,促使疾病转归^[10]。由于肝脏疾病患者的肝脏功能受到严重损害,因此十分容易发生 HE,多数学者认为肝功能损害是诱导 HE 出现的根本原因,因此在治疗期间应当密切监测患者的肝功能指标,对评估 HE 病情严重程度有指导意义^[11]。本研究显示,实验组治疗后总有效率为 97.50% 高于对照组 80.00%,且患者肝功能改善情况明显优于对照组,说明双歧杆菌四联活菌片治疗 HE 可减轻患者肝功能损害,促进疾病转归,是改善患者病情的重要举措。

肠道菌群失衡与肝脏疾病之间的关系密不可分,正常人群中肠道内的菌群种类、数量处于相对稳定状态,能够有效抵御外来菌群或致病菌的生长、繁衍,具有抵抗致病菌感染的作用^[12]。已有研究证实^[13],肠道内菌群失衡与 HE 的发生、进展关系密切,且多数 HE 患者均存在不同程度的菌群失衡。双歧杆菌四联活菌片属于一种微生物制剂,能够促进肠道内有益菌的生长,调节肠道内外环境平衡,在一定程度上改善肠道内菌群失衡现象^[14]。本研究发现,实验组治疗后肠道菌群(双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌、肠球菌)均得到有效改善,效果优于对照组,说明双歧杆菌四联活菌片能够对人体组织提供有益菌,杀灭对肠道不利的细菌,进而减少有害细菌产生,增强机体免疫力,维持肠道菌群生态平衡。

HE 患者一般多存在肠道黏膜屏障受损现象,内毒素、乳酸是临床上最常见的肠道黏膜屏障功能指标,密切监测上述指标的水平表达对评估肠道黏膜屏障功能受损情况具有较高的敏感性^[15]。内毒素的产生与肠道菌群比例失调有着密不可分的关系,其持续升高会导致机体组织多器官功能衰竭,导致病情加重,增加治疗难度^[16]。乳酸水平可及时反映肠黏膜损害程度和通透性变化。IL-6 由多种细胞合成,参与了机体的炎症反应,并在机体抗感染免疫反应中发挥重要作用,是急性感染早期诊断的敏感性指标,通过其水平表达可评估病情严重程度。本研究显示实验组治疗后内毒素、IL-6、乳酸水平均得到有效调节,效果优于对照组。分析原因为:双歧杆菌四联活菌片能够分泌出对身体有益的活性物质,进而在肠道内将其其他有效致病菌杀灭,且以口服的方式给药,可促进患者胃肠功能恢复,加快胃肠蠕动,进而保护肠道黏膜屏障功能。但本研究未涉及远期疗效及患者预后方面的评估,且纳入的样本数据有限,可能导致所得结果存在一定偏差。在今后的研究中可扩大样本数据,增加预后观察,进一步明确双歧杆菌四联活菌片治疗 HE 的可行性、有效性。

综上所述,双歧杆菌四联活菌片治疗 HE 能够明显改善患者的病情,改善肝功能,维持肠道菌群平衡并保护肠道黏膜屏障功能,可在临床上进一步推广运用。

参考文献:

[1] 刘荣明,李亮,解君挺.双歧杆菌四联活菌片联合乳果糖对轻微型肝性脑病患者炎症性肠黏膜损伤的保护作用[J].中国微生态

学杂志,2021,33(10):1811-1184.

[2] Reinert JP, Burnham K. Non-Lactulose Medication Therapies for the Management of Hepatic Encephalopathy: A Literature Review[J]. J Pharm Pract. 2021;34(6):922-933.

[3] 罗肇文.双歧杆菌四联活菌片联合谷氨酰胺治疗酒精性肝硬化的临床研究[J].宁夏医科大学学报,2019,41(4):368-372.

[4] Won SM, Gupta H, Ganesan R, et al. The Link between Gut Microbiota and Hepatic Encephalopathy[J]. Int J Mol Sci. 2022;23(16):8991-8994.

[5] Alsahhar JS, Rahimi RS. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy[J]. Curr Opin Gastroenterol. 2019;35(3):145-154.

[6] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学会.中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(02):81-93.

[7] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2009,12(20):2120-2124.

[8] 张建集,吴月红,任飞,等.双歧杆菌四联活菌片辅助治疗酒精性肝病的疗效及肠道菌群的变化[J].安徽医药,2020,24(3):593-596.

[9] Campion D, Giovio I, Ponzo P, et al. Dietary approach and gut microbiota modulation for chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. World J Hepatol. 2019;11(6):489-512.

[10] Patel C, Shahgond L, Acharya S, et al. Protective effect of probiotics and ascorbic acid on bile duct ligation-induced chronic hepatic encephalopathy in rats[J]. Res Pharm Sci. 2022;17(4):445-456.

[11] 王军梅,靳晓利.微生态制剂辅助治疗肝硬化肝性脑病的疗效及对肠道菌群的影响[J].中国微生态学杂志,2022,34(1):74-77,90.

[12] Román E, Nieto JC, Gely C, et al. Effect of a Multistrain Probiotic on Cognitive Function and Risk of Falls in Patients With Cirrhosis: A Randomized Trial[J]. Hepatol Commun. 2019;3(5):632-645.

[13] Maslennikov R, Efremova I, Ivashkin V, et al. Effect of probiotics on hemodynamic changes and complications associated with cirrhosis: a pilot randomized controlled trial[J]. World J Hepatol. 2022;14(8):1667-1677.

[14] 王春,叶云.双歧杆菌四联活菌片对乙肝相关慢加急性肝衰竭合并感染患者肠道菌群及免疫功能的影响[J].中国微生态学杂志,2021,33(8):944-948.

[15] Shahgond L, Patel C, Thakur K, et al. Therapeutic potential of probiotics—Lactobacillus plantarum UBLP40 and Bacillus clausii UBBC07 on thioacetamide-induced acute hepatic encephalopathy in rats[J]. Metab Brain Dis. 2022;37(1):185-195.

[16] Heidari R, Jamshidzadeh A, Ommati MM, et al. Ammonia-induced mitochondrial impairment is intensified by manganese co-exposure: relevance to the management of subclinical hepatic encephalopathy and cirrhosis-associated brain injury[J]. Clin Exp Hepatol. 2019;5(2):109-117.