

调节肠道菌群对乙型肝炎失代偿期肝硬化患者肝功能及腹水的影响

王宝根, 王志军 (晋城市第三人民医院, 山西 晋城 048000)

乙型肝炎肝硬化是我国常见疾病, 目前研究发现, 肠道微生物失衡与慢性肝病等诸多疾病的发生发展密切相关^[1-3]。通过调整肠道菌群以改善肝硬化患者的症状, 预防肝硬化并发症的发生成为近年来研究的热点^[4]。本文通过观察双歧三联活菌胶囊(肠溶)对乙型肝炎失代偿期肝硬化患者的治疗效果, 探讨其对此类患者肝功能、凝血功能和腹水的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2010年1月至2013年12月本院收治的乙型肝炎失代偿期肝硬化腹水患者60例, 包括男性42例, 女性18例, 年龄36~67岁, 平均年龄(51.73 ± 8.55)岁。肝硬化诊断符合2000年西安会议制定的诊断标准^[5], 入组患者均签署《患者知情同意书》。60例患者随机分为观察组和对照组各30例, 两组患者在性别、年龄、生物化学指标、病毒复制情况及Child-Pugh分级等方面比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 对照组给予抗感染、保肝、利尿、抗病毒等常规治疗。观察组在对照组治疗基础上加用双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌三联活菌(规格210 mg/粒, 含活菌均 $\geq 1.0 \times 10^6$ CFU/g), 420 mg/次, 每日3次。两组疗程均为2周, 入组患者均于治疗前及治疗2周检测相应指标。

1.3 观察指标 观察患者肝功能指标(ALT、AST、ALB、TBil)、凝血功能指标(PT、PTA)及腹水量。

1.4 统计学处理 应用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能指标改变情况比较 两组患者

治疗后肝功能指标ALT、AST、TBil较治疗前均明显降低、ALB明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组患者相比, 观察组治疗后肝功能指标ALT、AST、TBil明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), ALB升高不明显, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

2.2 两组患者治疗前后凝血功能指标改变情况比较 两组患者治疗后凝血功能指标PTA、PT较治疗前均明显改善, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组患者相比, 观察组治疗后患者凝血功能指标PTA、PT改善不明显, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

表2 两组患者治疗前后凝血功能指标改变情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PTA (%)	PT (秒)
观察组		
治疗前	47.00 ± 8.99 ^a	21.37 ± 3.01 ^a
治疗后	58.20 ± 8.04 ^b	18.70 ± 2.73 ^b
对照组		
治疗前	50.57 ± 8.94 ^c	21.15 ± 2.58 ^c
治疗后	56.28 ± 9.68	19.25 ± 2.38

注: ^a与治疗组治疗后比较, $P < 0.01$; ^b与对照组治疗后比较, $P > 0.05$; ^c与对照组治疗后比较, $P < 0.01$

2.3 两组患者治疗前后腹水情况比较 两组患者治疗后腹水量较治疗前均明显减少, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组患者相比, 观察组治疗后腹水改变情况不明显, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表3。

3 讨论

肠道菌群是人体的一道天然屏障, 与机体保持动态平衡, 其在调节机体免疫、调控炎症、参与物质代谢等方面发挥重要作用, 对维持健康起着不可或缺的作用^[6-9]。慢性肝病时, 20%~75%的患者会出现肠道菌群失调^[1], 且菌群

表1 两组患者肝功能指标改变情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TBil (μ mol/L)
观察组 (n = 30)				
治疗前	131.50 ± 82.88 ^a	145.60 ± 69.2 ^a	27.17 ± 3.45 ^a	74.10 ± 42.48 ^a
治疗后	41.73 ± 17.21 ^b	49.70 ± 18.30 ^b	30.44 ± 2.95 ^b	41.20 ± 29.53 ^b
对照组 (n = 30)				
治疗前	133.03 ± 84.16 ^c	160.63 ± 85.34 ^c	28.15 ± 3.94 ^d	67.52 ± 40.48 ^c
治疗后	55.70 ± 25.50	58.87 ± 9.52	30.07 ± 3.10	58.30 ± 32.37

注: ^a与治疗组治疗后比较, $P < 0.01$; ^b与对照组治疗后比较, $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^c $P < 0.01$, ^d $P > 0.05$

表 3 两组患者治疗前后腹水情况比较（例）

组别		无腹水	轻度腹水	中重度腹水
观察组 (n = 30)	治疗前 ^a	0	10	20
	治疗后 ^b	22	5	3
对照组 (n = 30)	治疗前 ^c	0	11	19
	治疗后	18	7	5

注：^a与治疗组治疗后比较， $P < 0.01$ ；^b与对照组治疗后比较， $P > 0.05$ ；^c与对照组治疗后比较， $P < 0.01$

失调的程度和肝病严重程度相关^[10]。肝硬化患者肠道菌群失调使原籍菌群失去优势，对部分菌群营养竞争、占位竞争等效应消失，肠杆菌科等细菌过度生长，产生大量内毒素和其他毒性产物，损伤黏膜屏障，肠道通透性增加，出现细菌移位和内毒素移位，进一步加重肝损害，肝脏疾病-肠道菌群失调-肠源性内毒素血症三者之间形成一个恶性循环。有报道内毒素水平与肠杆菌数量呈正相关，而与双歧杆菌数量呈负相关^[11,12]，设法降低体内内毒素水平，包括调节肠道菌群有望成为肝硬化患者治疗的新手段^[7]。益生菌通过占位效应，促进肠上皮细胞黏蛋白分泌和Paneth细胞分泌型IgA的分泌，阻止潜在致病菌的黏附定植，改善肠黏膜屏障功能，减少内毒素血症，能够部分改善肝脏生物化学指标^[4,6]。

本研究显示，肝脏功能、凝血功能及腹水等观察指标两组治疗前后比较均有明显改善，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.01 ）。与对照组相比，加用益生菌的观察组治疗后ALT、AST、TBil显著降低，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），观察组治疗后其余观察指标较对照组虽有不同程度改善，但差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），可能与观察时间较短、微生态制剂种类的选择、进入体内的有效活菌数等因素有关。短期及长期研究观察报道^[13,14]，血清内毒素、自发性腹膜炎及病死率，治疗组与对照组比较差异显著具有统计学意义。目前，国内外学者不推荐使用含有肠球菌的益生制剂^[15]，益生菌的菌种筛选、剂量、疗程、投药方法等有待进一步深入研究。

参考文献

[1] 蒋彩凤, 陈岳祥, 谢渭芬, 等. 肠道微生态在慢性肝病发生发展中的

作用[J]. 中华消化杂志,2013,33:814-816.

[2] 杨云生, 王子恺. 肠道微生态的重要作用与研究展望[J]. 中华消化杂志,2013,33:803-805.

[3] 朱欣彦, 匡大鹏, 杨文卓, 等. 肠道微生物菌群紊乱和肠道黏膜屏障功能障碍——肝脏疾病的致命要害?[J]. 肝脏,2013,18:254-257.

[4] 白文元, 刘娜, 白研, 等. 肠道微生态与肝脏疾病[J]. 胃肠病学,2013,18:257-259.

[5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.

[6] 赵欣, 赵彩彦. 肠道菌群失调在慢性肝病发病中的作用研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2014,17:106-108.

[7] Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2012,9:88-96.

[8] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009,9:313-323.

[9] 张发明. 将标准化粪菌移植推向主流[J]. 中华消化内镜杂志,2014,31:61-63.

[10] Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis[J]. Hepatology,2011,54:562-572.

[11] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. Science,2005,308:1635-1638.

[12] 宋爱玲, 江海, 郭玉婷, 等. 调整肠道菌群对肝硬化患者血浆内毒素及肝功能的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2010,19:746-748.

[13] 张蒙, 付贤云, 王丽娜, 等. 乳果糖联合双歧杆菌对慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎患者血清内毒素及炎症因子的影响[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012,6:598-600.

[14] 何伟锋, 谭斌. 恩替卡韦联合益生菌治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 亚太传统医药,2013,9:153-154.

[15] 高峰玉, 刘群英, 郑艳, 等. 酪酸梭菌活菌片联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究[J]. 中华消化杂志,2014,34:186-187.

收稿日期：2014-04-03