

# 微生态制剂联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效及对机体免疫功能的影响

张世睿 (广州市番禺区化龙镇社区卫生服务中心, 广州 511434)

**摘要:** 目的 探讨微生态制剂联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效及对机体免疫功能的影响。方法 选择化龙镇社区卫生服务中心收治的104例慢性乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组52例。观察组患者采用微生态制剂双歧杆菌三联活菌胶囊联合阿德福韦酯口服治疗6个月, 对照组给予阿德福韦酯口服治疗6个月。检测各项生物化学指标, 主要包括血常规, HBV DNA定量、肝纤维化指标、ALT、AST、ALB以及TBil。结果 治疗6周后, 观察组有效率(88.46%)高于对照组(71.15%), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.83$ ,  $P = 0.03$ )。治疗后, 两组患者肝功能均显著改善, 其中观察组的ALT、TBil和AST水平均低于对照组, ALB水平高于对照组, 差异有统计学意义( $t$ 值分别为4.26、12.90、6.97、15.09,  $P$ 值分别为0.04、0.004、0.02、0.00)。观察组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK水平显著高于对照组,  $CD8^+$ 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义( $t$ 值分别为4.39、14.09、7.64和6.90,  $P$ 值分别为0.04、0.01、0.014和0.03)。结论 阿德福韦酯联合微生态制剂治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效优于单用阿德福韦酯治疗, 且有改善患者免疫功能及肝功能等优点, 能更好地提高治疗效果。

**关键词:** 微生态制剂; 阿德福韦酯; 肝硬化; 肝功能; 免疫功能

## Curative effects of probiotics combined with adefovir dipivoxil in treatment of HBV-related cirrhosis and the effects on immune function

ZHANG Shi-rui (Panyu District Hualong Town Community Health Service Center of Guangzhou, Guangzhou 511434, China)

**Abstracts: Objective** To discuss the curative effects of probiotics combined with adefovir dipivoxil in treatment of patients with HBV-related cirrhosis and the effects on immune function. **Methods** Total of 104 cases of hepatitis B with liver cirrhosis were selected and randomly divided into observation group and control group, 52 cases in each group. Patients in observation group were given probiotics Bifid Triple Viable capsule combined with adefovir dipivoxil for 6 months orally, and patients in control group were only given adefovir dipivoxil for 6 months. The biochemical indicators, mainly including routine blood, HBV DNA levels, liver fibrosis indicators, ALT, AST, ALB and TBil were detected. **Results** After 6 weeks' treatment, the effective rate of the observation group (88.46%) was higher than that of the control group (71.15%), the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 4.83$ ,  $P = 0.03$ ). The liver functions of the two groups both improved significantly, the ALT, AST and TBil levels of the observation group were lower than those of the control group, the ALB level was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ( $t = 4.26, 12.90, 6.97, 15.09$ ;  $P = 0.04, 0.004, 0.02, 0.00$ ). The  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  and NK levels of the observation group were significantly higher than those of the control group, and the  $CD8^+$  level was significantly lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ( $t = 4.39, 14.09, 7.64, 6.90$ ;  $P = 0.04, 0.01, 0.014, 0.03$ ). **Conclusions** The curative effects of probiotics combined with adefovir dipivoxil in treatment of hepatitis B patients with liver cirrhosis is better than single use, which has the advantages of improving immune function and liver function, and can improve the treatment effect.

**Key words:** Probiotics; Adefovir dipivoxil; Liver cirrhosis; Liver function; Immune function

慢性乙型肝炎是由HBV引起的常见疾病。如果不及及时治疗,最终会导致慢性乙型肝炎肝硬化,一旦发生肝硬化及其并发症,病死率高,预后差,严重影响患者的生活质量甚至生命安全。

HBV持续感染是引起肝硬化的重要原因,有效抑制或清除HBV是治疗乙型肝炎肝硬化的关键<sup>[1]</sup>。阿德福韦酯作为一种常用的口服抗HBV药物,其抗病毒效果已在动物实验和临床试验中得到了证实,在临床上的应用越来越广泛。但肝硬化患者在接受阿德福韦酯治疗的过程中易出现耐药和肝功能损伤等现象,联合使用其他保肝药物可弥补阿德福韦酯在该方面的不足,降低耐药性并减轻不良反应。研究显示,乙型肝炎肝硬化患者常伴有不同程度的肠道菌群失调,会使抗病毒治疗的疗效降低<sup>[2]</sup>。目前关于通过使用微生态制剂提高乙型肝炎肝硬化治疗效果的研究较少<sup>[3,4]</sup>,故本研究通过对慢性乙型肝炎肝硬化患者应用微生态制剂联合阿德福韦酯片口服治疗进行回顾性研究,旨在观察该治疗方案治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效以及患者免疫功能对抗病毒应答的影响,为相关研究提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2012年7月至2014年6月于本院门诊及住院治疗的慢性乙型肝炎肝硬化患者104例,随机分为观察组和对照组,每组各52例,进行回顾性研究。观察组男性33例,女性19例,年龄28~60岁,平均年龄 $(40.7 \pm 8.5)$ 岁,病程1.6~8.5年,平均 $(4.7 \pm 2.7)$ 年;对照组患者中,男性34例,女性18例,年龄27~61岁,平均年龄 $(40.8 \pm 9.1)$ 岁,病程1.8~8年,平均 $(4.6 \pm 2.5)$ 年。两组患者基本资料与临床表现差异无统计学意义。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:本研究所有对象满足中华医学会肝病学分会《慢性乙型肝炎防治指南(2010)》<sup>[5]</sup>中的诊断标准:①慢性乙型肝炎肝硬化病程均在1年以上;②血清HBsAg、HBeAg及HBV DNA检测结果均呈阳性;③血清ALT高于正常值上限2倍,但低于正常值上限10倍;④入组前1年内未进行过抗病毒治疗及应用过微生态制剂及其他免疫调节药物。排除标准:①药物性或酒精性肝硬化;②肝硬化已处于失代偿期;③合并甲型、丙型、丁型肝炎病毒感染;④恶性肿瘤;⑤不遵医嘱用药及按时随访者。

**1.3 治疗方法** 两组患者均给予保肝、利尿等常规对症治疗,均给予阿德福韦酯片(商品名称:优贺丁,上海益生源药业有限公司生产,国药准字:H20070216,10 mg/片)口服治疗,1次/日,1片/次。

在此基础上,观察组给予联合双歧杆菌三联活菌胶囊(商品名:培菲康,上海信谊药厂有限公司生产,国药准字:S10950032,0.21 g/粒)口服治疗,2次/日,3粒/次,饭后30分钟温水或冷开水送服。两组患者疗程均为6个月。所有患者用药期间均未服用其他抗病毒药物、免疫调节药物以及激素类药物。

**1.4 观察指标与疗效评价** 对两组患者在治疗前及治疗6个月后采集静脉外周血,对样本进行离心等处理。采用流式细胞仪抗体双标法检测淋巴细胞及其亚群CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和NK细胞含量;Cobas6000自动生化分析仪检测肝功能指标(ALT、AST、ALB、TBil)。治疗6个月后进行疗效评价<sup>[3]</sup>,显效:ALT、AST、ALB和TBil等肝功能指标恢复正常,HBV DNA低于检测下限,血清肝纤维化指标下降>50%;有效:ALT、AST、ALB和TBil等肝功能指标明显改善,HBV DNA下降>2log<sub>10</sub>,血清肝纤维化指标下降<50%;无效:上述肝功能轻微好转或未见好转,HBV DNA载量下降<2log<sub>10</sub>或未下降,血清肝纤维化指标无改善。

**1.5 统计分析** 采用SPSS 21.0统计软件进行数据处理,肝功能状况和淋巴细胞亚群变化以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验进行组间与组内的比较,采用 $\chi^2$ 检验比较观察组与对照组患者的疗效,检验水准 $\alpha = 0.05$ ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者疗效比较** 治疗6个月后,观察组显效21例,有效25例,有效率为88.46%;对照组显效21例,有效25例,有效率为71.15%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.83$ ,  $P = 0.03$ ),见表1。

**2.2 两组患者治疗前后的肝功能分析** 治疗后,两组患者肝功能显著改善,其中观察组的ALT、AST和TBil水平显著低于对照组,ALB水平显著高于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 值分别为4.26、12.90、6.97和15.09,  $P$ 值分别为0.04、0.004、0.02和0.00),见表2。

**2.3 两组患者免疫功能比较** 治疗后观察组患者CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和NK水平均高于对照组,CD8<sup>+</sup>低于对照组,差异有统计学意义( $t$ 值分别为4.39、14.09、7.64和6.90,  $P$ 值分别为0.04、0.01、0.014和0.03),见表3。

## 3 讨论

HBV感染是乙型肝炎肝硬化的始动因子,持续HBV感染可促使机体产生免疫应答,使肝脏出现炎症并且反复发作,最终导致肝细胞损伤及坏死,使肝功能受损、引发门静脉高压,从而发生慢性

乙型肝炎肝硬化<sup>[6]</sup>, 目前对于该病的治疗以有效抑制或清除病毒为主<sup>[7]</sup>。阿德福韦酯是嘌呤类核苷类似物, 口服后能够有效抑制HBV DNA多聚酶的活性, 从而达到抑制HBV复制的作用<sup>[8]</sup>。作为一种常用的口服抗病毒药物, 阿德福韦酯的抗病毒效果已得到广泛证实并可通过联合使用其他相应的保肝药物降低治疗过程中易出现的耐药和肝功能损伤等不良反应。

本研究结果显示, 阿德福韦酯治疗6个月后, 对照组患者肝功能各项指标较治疗前显著改善, 但其显效率较低, 仅为32.69%, 与Woo等<sup>[9]</sup>研究结果一致。显效率较低的原因可能是该药缺乏机体免疫调节的协同作用, 并且该药的耐药性较高, 变异率较低, 这些因素共同作用导致单独使用阿德福韦酯的抗病毒作用相对较弱。正常健康成年人肠道内菌群的组成处于相对稳定的状态, 而慢性乙型肝炎肝硬化患者则存在一定程度的肠道菌群失调, 尤其是真杆菌、拟杆菌、厌氧双歧杆菌、需氧肠杆菌以及

酵母样真菌的数目和分布会出现变化, 失去平衡。Harata等<sup>[10]</sup>研究显示, 慢性乙型肝炎肝硬化患者在临床上多伴有不同程度的肠道内菌群失调症, 主要表现为需氧性肠杆菌、肠球菌以及致病性梭菌数目明显增加, 而厌氧性肠杆菌、拟杆菌、真杆菌、厌氧双歧杆菌以及致病性梭菌数目明显减少, 大量肠道内致病菌及内毒素出现移位, 加重了肝硬化患者的高循环动力状态。双歧杆菌三联活菌胶囊是一种微生态制剂, 可补充人体肠道内的益生菌, 这些活性菌在肠道内形成天然生物屏障, 减少致病菌的移位, 增强肝硬化患者对肠道微生物的定植抗力<sup>[11,12]</sup>。同时, 机体在代谢过程中能下调肠道pH值, 减少了内毒素的形成<sup>[13]</sup>。

本研究中, 观察组患者采用双歧杆菌三联活菌胶囊联合阿德福韦酯治疗6周后, 观察组的有效率为88.46%, 高于对照组的71.15%, 另外, 观察组的ALT、AST、TBil水平平均低于对照组, ALB水平高于对照组, 与Hwang等<sup>[14]</sup>研究结果相近。出现该结

表1 两组患者治疗后疗效分析 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	有效率
观察组	52	21 (40.38)	25 (48.08)	6 (11.54)	46 (88.46)
对照组	52	17 (32.69)	20 (38.46)	15 (28.85)	37 (71.15)
$\chi^2$ 值	-	-	-	-	4.83
P 值	-	-	-	-	0.03

注: “-”表示无相关数据。

表2 两组患者治疗前后肝功能指标分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别		ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TBil ( $\mu$ mol/L)
观察组 (n=52)	治疗前	152.67 $\pm$ 34.35	150.46 $\pm$ 41.06	29.12 $\pm$ 1.34	51.35 $\pm$ 12.36
	治疗后	41.45 $\pm$ 9.76	54.46 $\pm$ 23.46	36.72 $\pm$ 1.23	26.77 $\pm$ 7.67
	t 值	22.46	14.64	30.13	12.19
	P 值	0.00	0.00	0.00	0.00
对照组 (n=52)	治疗前	153.85 $\pm$ 36.23	151.37 $\pm$ 45.56	29.53 $\pm$ 1.33	52.04 $\pm$ 11.96
	治疗后	49.64 $\pm$ 9.84	69.65 $\pm$ 29.58	33.21 $\pm$ 1.14	38.01 $\pm$ 7.23
	t 值	20.02	10.85	15.15	7.24
	P 值	0.00	0.00	0.00	0.00

注: 两组治疗前相比, ALT:  $t=1.89$ ,  $P=0.20$ ; AST:  $t=1.06$ ,  $P=0.40$ ; ALB:  $t=2.94$ ,  $P=0.06$ ; TBil:  $t=0.81$ ,  $P=0.51$ ; 两组治疗后相比, ALT:  $t=4.26$ ,  $P=0.04$ ; AST:  $t=12.90$ ,  $P=0.012$ ; ALB:  $t=15.09$ ,  $P=0.015$ ; TBil:  $t=6.97$ ,  $P=0.02$

表3 两组患者治疗前后免疫功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ , %)

组别		CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK
观察组 (n=52)	治疗前	31.85 $\pm$ 5.81	32.64 $\pm$ 4.45	1.17 $\pm$ 0.42	15.92 $\pm$ 7.86
	治疗后	37.69 $\pm$ 8.12	28.39 $\pm$ 3.77	1.51 $\pm$ 0.34	21.71 $\pm$ 11.74
	t 值	4.21	5.25	4.40	2.96
	P 值	0.06	0.03	0.07	0.11
对照组 (n=52)	治疗前	31.23 $\pm$ 4.25	31.56 $\pm$ 4.28	1.18 $\pm$ 0.49	15.70 $\pm$ 7.69
	治疗后	32.43 $\pm$ 4.74	30.81 $\pm$ 4.59	1.23 $\pm$ 0.47	16.18 $\pm$ 8.26
	t 值	1.16	0.86	0.53	0.31
	P 值	0.42	0.47	0.60	0.71

注: 两组治疗前相比, CD4<sup>+</sup>:  $t=0.62$ ,  $P=0.54$ ; CD8<sup>+</sup>:  $t=1.26$ ,  $P=0.35$ ; CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>:  $t=0.11$ ,  $P=0.87$ ; NK:  $t=0.14$ ,  $P=0.83$ ; 两组治疗后相比 CD4<sup>+</sup>:  $t=4.39$ ,  $P=0.04$ ; CD8<sup>+</sup>:  $t=6.90$ ,  $P=0.03$ ; CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>:  $t=14.09$ ,  $P=0.01$ ; NK:  $t=7.64$ ,  $P=0.014$

果可能与双歧杆菌三联活菌胶囊能参与谷胱甘肽的分解与合成有关,使得肝脏解毒功能加强,提高了治疗效果,并能提高患者免疫功能及防治感染。同时,双歧杆菌三联活菌胶囊可抑制血浆炎症细胞因子的表达,从而减轻肝脏组织学损害<sup>[15]</sup>。

本研究结果还显示,采用微生态制剂联合阿德福韦酯治疗6周后,观察组患者CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK含量高于对照组,CD8<sup>+</sup>低于对照组,差异均有统计学意义。由于机体T细胞是参与细胞免疫的重要部分,细胞免疫功能主要体现在T细胞亚群的含量变化,肝硬化患者一般会出现CD4<sup>+</sup>减少、CD8<sup>+</sup>增多且CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降<sup>[16-20]</sup>。微生态制剂联合阿德福韦酯治疗具有调节T淋巴细胞亚群功能紊乱、促进细胞免疫并增强免疫功能的作用。因而可认为双歧杆菌三联活菌胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者在改善肝功能、免疫功能及肝纤维化指标方面疗效显著优于单用阿德福韦酯,不影响抗病毒治疗效果且安全性良好,是治疗慢性乙型肝炎肝硬化的一种较好的方法,值得在临床上大力推广应用。

综上所述,双歧杆菌三联活菌胶囊联合阿德福韦酯对于慢性乙型肝炎肝硬化患者治疗效果明显,且相对于单纯抗病毒治疗,联合治疗具有改善患者免疫功能及肝功能等优点,能更好地提高治疗效果,值得进一步研究探讨。

## 参考文献

- [1] 程幸种,金灵肖,黄海珍,等.微生态制剂酪酸梭菌治疗乙型肝炎肝硬化腹水的短期临床疗效分析[J].中华临床感染病杂志,2014,7:49-52.
- [2] HOU J, YIN YK, XU D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial[J]. Hepatology, 2008, 47: 447-454.
- [3] 荣海鹰,朱雅丽,李耀威,等.阿德福韦酯联合双歧三联活菌治疗乙型肝炎肝硬化腹水的疗效评价[J].中国现代医生,2012,50:53-54,57.
- [4] Qamar AA. Probiotics in nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and Cirrhosis[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49: S28-S32.
- [5] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2011,15:79-100.
- [6] 沈华江,兰少波,周建康,等.灵芝汤联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效观察及对免疫功能的影响[J].浙江中医杂志,2011,46:320-322.
- [7] 朱海燕,张季,杨金萍.肝硬化患者血清胆碱酯酶、前白蛋白、总胆汁酸检测的临床意义[J].中国临床研究,2010,23:410-411.
- [8] Stasi C, Silvestri C, Voller F, et al. Epidemiology of liver cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2015, 5: 272.
- [9] Woo HY, Choi JY, Yoon SK, et al. Rescue therapy with adefovir in decompensated liver cirrhosis patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus[J]. Clin Mol Hepatol, 2014, 20: 168-176.
- [10] Harata M, Hashimoto S, Kawabe N, et al. Liver stiffness in extrahepatic cholestasis correlates positively with bilirubin and negatively with alanine aminotransferase[J]. Hepatol Res, 2011, 41: 423-429.
- [11] 袁静,付广双,张晶芬,等.核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎肝硬化代偿期患者致血清肌酸激酶升高的临床观察[J].中国临床研究,2013,26:1170-1171.
- [12] 郑三菊,王崇慧,占国清,等.微生态制剂治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎疗效观察[J].中国微生态学杂志,2014,26:62-65.
- [13] Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, et al. CD34<sup>+</sup> cell therapy is safe and effective in slowing the decline of hepatic reserve function in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29: 1830-1838.
- [14] Hwang TL, Chen CY. Gender different response to immunonutrition in liver cirrhosis with sepsis in rats[J]. Nutrients, 2012, 4: 231-242.
- [15] 曹毅,范建高.肠道微生态制剂对非酒精性脂肪性肝病的防治作用[J].中华医学杂志,2013,93:3235-3237.
- [16] Mandorfer M, Reiberger T, Paver BA, et al. The influence of portal pressure on the discordance between absolute CD4<sup>+</sup> cell count and CD4<sup>+</sup> cell percentage in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56: 904-905.
- [17] 闫雪华,李佳栗,陈小勇,等.核苷(酸)类药物联合HBV相关肝硬化近、远期疗效研究进展[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,9:26-28.
- [18] Rushbrook SM, Hoare M, Alexander GJ. T-regulatory lymphocytes and chronic viral hepatitis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2007, 7: 1689-1703.
- [19] Hodowanec AC, Lee RD, Brady KE, et al. A matched cross-sectional study of the association between circulating tissue factor activity, immune activation and advanced liver fibrosis in hepatitis C infection[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 190.
- [20] Duz AL, Vieira PM, Roatt BM, et al. The Tc I and Tc II Trypanosoma cruzi experimental infections induce distinct immune responses and cardiac fibrosis in dogs[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2014, 109: 1005-1013.

收稿日期: 2015-11-24