

酪酸梭菌二联活菌胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎患者的疗效观察

李伟娜¹, 袁琳卉², 胡豆豆¹, 金文文¹ (1. 青岛市市立医院 消化内二科, 山东 青岛 266011; 2. 青岛市市立医院 药学部, 山东 青岛 266011)

摘要: 目的 探讨酪酸梭菌二联活菌胶囊联合多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的疗效。方法 选取2014年1月至2015年12月于青岛市市立医院门诊及住院治疗的非酒精性脂肪性肝炎患者84例为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组42例, 观察组患者给予酪酸梭菌二联活菌胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊口服, 对照组患者单独给予多烯磷脂酰胆碱胶囊口服, 疗程均为24周, 比较两组患者治疗前后肝功能(ALT、AST、GGT)、血脂(TG、TC)、血清内毒素及Fibroscan-CAP值的变化。结果 观察组和对照组患者的ALT、AST、GGT、TG、TC、血清内毒素及Fibroscan-CAP值均较治疗前降低, 差异有统计学意义(P 均 < 0.001)。治疗后观察组患者的ALT、AST、GGT、TG、TC、血清内毒素及Fibroscan-CAP值的下降水平优于对照组, 差异有统计学意义(t 值分别为4.600、4.039、2.655、4.500、4.151、4.886和2.723, P 均 < 0.05)。结论 酪酸梭菌二联活菌胶囊通过调节NASH患者肠道菌群, 减轻肠源性的内毒素血症, 从而降低血脂水平、减轻肝脏脂肪沉积及肝功能损伤, 可用于NASH的辅助治疗。

关键词: 脂肪性肝炎, 非酒精性; 酪酸梭菌二联活菌胶囊; 肠道菌群; 内毒素; Fibroscan-CAP

Effects of lived combined clostridium butyricum and bifidobacterium capsules combined with polyene phosphatidyl choline in patients with non-alcoholic steatohepatitis

LI Wei-na¹, YUAN Lin-hui², HU Dou-dou¹, JIN Wen-wen¹ (1. Department of Gastroenterology-II, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China; 2. Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of lived combined clostridium butyricum and bifidobacterium capsules combined with polyene phosphatidyl choline in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods** Total of 84 cases with NASH in Qingdao Municipal Hospital from January 2014 to December 2015 were selected and randomly divided into treatment group and control group, 42 cases in each group. Patients in treatment group were given lived combined clostridium butyricum and bifidobacterium capsules in combination with polyene phosphatidyl choline orally, and patients in control group were given polyene phosphatidyl choline only. The treatment course was 24 weeks. The liver function indexes (ALT, AST and GGT), serum lipid (TG, TC), serum endotoxin and Fibroscan-CAP were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the level of ALT, AST, GGT, TG, TC, serum endotoxin and Fibroscan-CAP in both groups improved significantly ($P < 0.001$). The decline level of ALT, AST, GGT, TG, TC, serum endotoxin and Fibroscan-CAP in treated group were better than those in control group, the difference was statistically significant ($t = -4.600, -4.039, -2.655, -4.500, -4.151, -4.886, -2.723; P < 0.05$). **Conclusions** Lived combined clostridium butyricum and bifidobacterium capsules, which can decrease the level of serum lipid, relieve fatty deposition and injury of liver by regulating intestinal microflora and attenuating intestinal endotoxemia, is an effective assistant treatment of NASH.

Key words: Steatohepatitis, non-alcoholic; Lived combined clostridium butyricum and bifidobacterium

capsules; Intestinal microflora; Serum endotoxin; Fibroscan-CAP

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确肝损害因素所致,与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤^[1]。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是NAFLD病程进展中的主要阶段,可进一步发展为肝纤维化及肝硬化^[2,3]。NASH的发病机制十分复杂,目前尚未完全明确^[4]。研究发现肠道菌群可通过“肠-肝循环”参与肝病的发生发展^[5],在机体处于应激状态、脂代谢异常及患肝脏疾病时,肠道菌群往往处于失衡状态^[6]。因此,益生菌有望成为NASH治疗的新辅助手段。本研究通过观察酪酸梭菌二联活菌胶囊联合多烯磷脂酰胆碱对NASH患者肝功能、血脂、血清内毒素及Fibroscan受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)值的影响探讨酪酸梭菌二联活菌胶囊对NASH的辅助治疗作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月至2015年12月青岛市市立医院消化内二科门诊及住院的NASH患者84例为研究对象,诊断均符合2010年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组组织制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[3]。全部患者按自愿原则参加,随机分为观察组和对照组,每组42例。

1.2 入选及排除标准 所有患者均在自愿情况下参与,中途不得随意中断服用药物;ALT、AST和GGT高于正常值上限但低于正常值上限的5倍。排除标准:其他原因引起肝功能异常者,如病毒、酒精、药物、遗传和代谢异常等;各种原因引起的肝硬化;合并肝脏或其他肿瘤者;严重感染者;严重心肺肝肾等器官功能不全者;妊娠及哺乳期患者;对本实验药物过敏或不耐受者;研究医师认为的任何不适合入选的情况。

1.3 研究方法 对照组患者口服多烯磷脂酰胆碱胶囊[易善复,赛诺菲(北京)制药有限公司,国药准字 H20059010] 456 mg,每日3次;观察组患者在

上述基础上联合服用酪酸梭菌二联活菌胶囊(山东科兴生物制品有限公司,国药准字S20020015) 840 mg,每日3次。两组均连续治疗24周。观察患者用药前后肝功能(ALT、AST和GGT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、血清内毒素及Fibroscan-CAP值的变化。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料 观察组患者42例,其中男23例,女19例;年龄30~59岁;病程1~20年。对照组42例,其中男22例,女20例;年龄28~60岁;病程2~22年,两组患者的年龄、性别、病程、BMI和腰臀比(WHR)等差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后肝功能的变化的变化 两组患者治疗前ALT、AST和GGT的差异无统计学意义(t 值分别为-0.481、-0.363、-0.504, P 值分别为0.632、0.717、0.615);观察组治疗后ALT、AST和GGT较治疗前显著下降(t 值分别为20.105、22.234、14.143, P 均 < 0.001);对照组治疗后ALT、AST、GGT也较治疗前显著下降(t 值分别为14.076、13.017、12.930, P 均 < 0.001);治疗后观察组ALT、AST和GGT较对照组下降更显著(t 值分别为-4.600、-4.039、-2.655, P 均 < 0.05),见表2、表3。

2.3 两组患者治疗前后TG、TC、血清内毒素及Fibroscan-CAP值的比较 治疗前两组患者TG、TC、内毒素及CAP值的差异无统计学意义(t 值分别为-0.443、0.287、0.218、0.530, P 值分别为0.659、0.775、0.828、0.598);观察组治疗后TG、TC、内毒素和CAP值较治疗前显著下降(t 值分别为28.510、

表1 两组患者一般资料

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$, 年)	男/女(例)	病程($\bar{x} \pm s$, 年)	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	WHR($\bar{x} \pm s$)
观察组	42	46.69 \pm 7.44	23/19	8.88 \pm 5.30	27.51 \pm 1.42	0.90 \pm 0.10
对照组	42	45.36 \pm 8.41	22/20	9.81 \pm 5.66	27.13 \pm 1.30	0.90 \pm 0.09
统计量值	-	$t = -0.770$	$\chi^2 = 0.048$	$t = 0.776$	$t = -1.282$	$t = -0.194$
P 值	-	0.444	0.827	0.440	0.203	0.847

注:“-”为无相关数据

14.419、16.653、21.894, P 均 < 0.001) ; 对照组治疗后上述指标也显著下降(t 值分别为23.131、15.641、16.364、12.829, P 均 < 0.001) ; 治疗后观察组患者TG、TC、内毒素和CAP值较对照组下降更显著(t 值分别为-4.500、-4.151、-4.886、-2.723, $P < 0.05$) ,

见表4、表5。

3 讨论

非酒精性脂肪性肝病是全球性公共健康问题之一, 随着人们生活方式和饮食结构的改变, 其发病率呈逐年上升趋势^[7]。NASH的发病机制较为复杂,

表 2 两组患者治疗前后肝功能的比较 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

组别	ALT	AST	GGT
观察组 ($n = 42$)			
治疗前	117.10 \pm 25.42	95.36 \pm 20.54	106.36 \pm 20.28
治疗后	45.02 \pm 9.97	40.07 \pm 11.59	55.93 \pm 10.61
t 值	20.105	22.234	14.143
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组 ($n = 42$)			
治疗前	114.19 \pm 29.76	93.74 \pm 20.33	104.17 \pm 19.52
治疗后	65.12 \pm 14.61	54.29 \pm 11.73	66.02 \pm 9.71
t 值	14.076	13.017	12.930
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 3 两组患者治疗后肝功能指标下降水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

组别	ALT	AST	GGT
观察组 ($n = 42$)	72.07 \pm 23.23	55.29 \pm 16.11	50.43 \pm 23.11
对照组 ($n = 42$)	49.07 \pm 22.59	39.45 \pm 19.64	38.14 \pm 19.12
t 值	-4.600	-4.039	-2.655
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 4 两组患者治疗前后 TG、TC、血清内毒素及 CAP 值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	内毒素 (EU/L)	CAP (dB/m)
观察组 ($n = 42$)				
治疗前	4.60 \pm 0.49	7.22 \pm 0.43	147.45 \pm 20.64	294.33 \pm 22.85
治疗后	3.28 \pm 0.33	5.31 \pm 0.87	120.83 \pm 17.33	240.10 \pm 15.41
t 值	28.510	14.419	16.653	21.894
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组 ($n = 42$)				
治疗前	4.56 \pm 0.42	7.25 \pm 0.56	148.40 \pm 19.39	297.14 \pm 25.69
治疗后	3.53 \pm 0.27	5.98 \pm 0.45	131.14 \pm 17.01	254.24 \pm 13.47
t 值	23.131	15.641	16.364	12.829
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 5 两组患者治疗后 TG、TC、血清内毒素及 CAP 值下降水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	内毒素 (EU/L)	CAP (dB/m)
观察组 ($n = 42$)	1.32 \pm 0.30	1.91 \pm 0.86	26.62 \pm 10.36	54.24 \pm 16.05
对照组 ($n = 42$)	1.03 \pm 0.29	1.27 \pm 0.52	17.26 \pm 6.84	42.90 \pm 21.67
t 值	-4.500	-4.151	-4.886	-2.723
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.008

目前“二次打击学说”仍占主导地位^[8,9]。肠道菌群是全身最大、最复杂的微生态系统,各菌群按一定比例存在于肠道,相互依赖、相互制约,共同参与形成了稳定的生态平衡。最新研究表明,肠道菌群失衡可能在NASH的发生发展中存在潜在影响^[10]。免疫细胞渗透性增加是造成脂肪性肝炎炎症反应、肝脏微环境受损的重要因素。研究表明,来自NAFLD大鼠肠道的淋巴细胞可迁移至肝脏并引起肝功能损伤,提示肝肠免疫系统在NASH的发生和发展中具有关键作用^[11]。内毒素是存在于革兰阴性菌细胞壁的一种脂多糖复合物,由细菌裂解释放而来,可通过受损肠黏膜进入血液循环,能直接损伤肝细胞,并可间接反映肠黏膜的通透性^[12]。在机体内环境稳态被破坏时会导致肠道微生态失衡,出现有害细菌产物及内毒素,破坏肠道黏膜屏障,通透性增加,大量内毒素通过循环进入门脉系统,超过肝脏的处理能力时形成“肠源性内毒素血症”。研究显示,NAFLD患者血清内毒素水平显著升高^[13],其通过促发体内炎症介质的释放对肝细胞形成“二次打击”,引起肝脏的炎症性损伤^[14,15]。近年来,对肠道菌群参与体重控制、减轻胰岛素抵抗和免疫调节等方面的研究越来越多,在动物实验方面,益生菌对于促进脂肪代谢、改善肝功能和延缓脂肪肝进展等方面的研究也取得了一定成果^[16,17]。本研究表明,内毒素在非酒精性脂肪性肝病的发生发展中起到一定作用,经治疗后NASH患者内毒素水平较治疗前下降,肝功能各项指标均有改善。

多烯磷脂酰胆碱是近年来治疗肝病的常用药物,对肝脏修复起到十分重要的作用。磷脂酰胆碱作为构成细胞膜的主要成分之一,除了发挥修复细胞及酶活性的作用外,还可以通过减少胆固醇沉积等方式影响脂肪代谢,加速脂肪分解^[18]。本研究中,两组患者治疗后肝功能指标、TG、TC,血清内毒素及Fibroscan-CAP值均下降,表明多烯磷脂酰胆碱在脂肪代谢及肝脏保护方面均有一定的积极作用,并通过调节脂肪代谢和减轻肝脏脂肪沉积对NASH患者肝脏起到间接保护作用。

酪酸梭菌二联活菌胶囊是临床上常用的由两种活菌(酪酸梭状芽孢杆菌、婴儿型双歧杆菌)组成的益生菌。酪酸梭菌,又称丁酸梭菌,属于革兰阳性厌氧菌,能够介导IL-10的产生,通过抑制APCs和Th1细胞产生IL-2、IL-12和TNF- α 来调节免疫^[19]。双歧杆菌也是肠道重要的益生菌之一,有长双歧杆菌和短双歧杆菌等多种形态,同酪酸梭菌一样,具有强大的黏附能力和定植能力,能够耐受

酸和胆盐,在同有害菌的竞争中更易存活^[20]。酪酸梭菌二联活菌胶囊间接肝脏保护作用的机制可能为:①口服后直接定植于肠道并大量繁殖,使其处于优势地位,并与乳酸菌等有益菌共生,促进其增殖发育,从而有效抑制有害菌和腐败菌的定植及生长繁殖,起到优化肠道菌群结构,改善肠道微生态平衡的作用,从而进一步减少乙醇和酚类等肝毒性物质的产生^[21];②其代谢产物丁酸、乙酸、维生素和氨基酸等营养物质可为肠道黏膜提供丰富的营养来源,有助于降低肠黏膜损害、促进其修复,保护肠黏膜完整性,降低肠黏膜通透性,减轻肠源性内毒素血症,进而减轻各种细胞因子对肝脏的“二次打击”,降低对肝脏的损伤作用^[22];③酪酸梭菌联合双歧杆菌,可通过调节T细胞和B细胞亚群等方式提高抗炎细胞因子水平,减少促炎因子,减轻肠道的炎症反应,从而帮助恢复肠道免疫功能,增强肠道的屏障作用^[23]。本研究中,观察组患者治疗后肝功能、TG、TC,血清内毒素及CAP值均显著下降,提示酪酸梭菌二联活菌胶囊联合多烯磷脂酰胆碱能通过改善肠道微生态减轻内毒素血症,促进脂肪代谢,达到更有效的肝脏保护作用。

Fibroscan是一种新型的无创肝病评估仪器,利用超声在脂肪组织中传播具有显著衰减的特征,设计了受控衰减参数(CAP)来定量检测肝脏脂肪变程度,具有无创、客观、简易、价格适中及可重复等优点^[24]。本研究中治疗后两组患者的Fibroscan-CAP值均较治疗前下降,提示应用药物后肝脏脂肪沉积减轻,肝脂肪变程度改善,且联合应用酪酸梭菌二联活菌胶囊疗效更显著。但因缺乏肝脏组织病理学依据,具体机制有待进一步研究。

综上,酪酸梭菌二联活菌胶囊临床应用方便、价格低廉、耐受性及安全性好,且无明显不良反应,有望成为治疗NASH的辅助药物,为今后NASH治疗的研究提供新思路。

参考文献

- [1] Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(4):637-653.
- [2] Popescu M, Popescu IA, Stanciu M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease - clinical and histopathological aspects[J]. Rom J Morphol Embryol, 2016, 57(4):1295-1302.
- [3] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4):43-48.
- [4] 刘晓琳, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展与展望[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(5):641-650.
- [5] Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2012,

- 18(21):2609-2618.
- [6] 秦会平, 王学红. 小肠菌群与肠道及代谢性疾病[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 3(3):375-381.
- [7] 宣世英, 袁晨, 芦琳琳, 等. 非酒精性脂肪性肝病相关易感基因及其在发病机制中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(3):446-452.
- [8] Liu W, Baker RD, Bhatia T, et al. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(10):1969-1987.
- [9] Rosso N, Chavez-Tapia NC, Tiribelli C, et al. Translational approaches: from fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27):9038-9049.
- [10] Henao-Mejia J, Elinav E, Thaïss CA, et al. Role of the intestinal microbiome in liver disease[J]. *J Autoimmun*, 2013, 46:66-73.
- [11] Nati M, Haddad D, Birkenfeld AL, et al. The role of immune cells in metabolism-related liver inflammation and development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016, 17(1):29-39.
- [12] 张媛媛, 李晶, 迟毓婧, 等. 肠道黏膜屏障在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(12):2391-2394.
- [13] Verdam FJ, Rensen SS, Driessen A, et al. Novel evidence for chronic exposure to endotoxin in human nonalcoholic steato-hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol*, 2011, 45(2):149-152.
- [14] Gkolfakis P, Dimitriadis G, Triantafyllou K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14(6):572-581.
- [15] Wong VW, Wong GL, Chan HY, et al. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(6):731-740.
- [16] 邓银芝, 黄铁军, 张明哲. 非酒精性脂肪肝病患者的血清PTX3水平与胰岛素抵抗以及氧化应激相关分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(2):101-105.
- [17] 易艳容, 曾亚, 何佳, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化及双歧杆菌三联活菌胶囊对肠道菌群、肝功能、血脂及胰岛素抵抗的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 8(3):87-92.
- [18] 吴春晓, 陈燕鸿, 周晓蕾, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合调脂治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2012, 4(2):17-20.
- [19] Hua MC, Lin TY, Lai MW, et al. Probiotic Bio-Three induces Th1 and anti-inflammatory effects in PBMC and dendritic cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(28):3529-3540.
- [20] Fanning S, Hall LJ, van Sinderen D. Bifidobacterium breve UCC2003 surface exopolysaccharide production is a beneficial trait mediating commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection[J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(5):420-425.
- [21] Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2011, 40(1):207-222.
- [22] 钱晓婷, 章期生. 双歧杆菌三联活菌胶囊对非酒精性脂肪性肝炎患者血清内毒素和炎症因子的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(4):435-437.
- [23] Reichold A, Brenner SA, Spruss A, et al. Bifidobacterium adolescentis protects from the development of nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(2):118-125.
- [24] Myers RP, Pollett A, Kirsch R. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography[J]. *Liver Int*, 2012, 32(6):902-910.

收稿日期: 2017-03-30

李伟娜, 袁琳卉, 胡豆豆, 等. 酪酸梭菌二联活菌胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎患者的疗效观察[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(3):80-84.