

谷氨酰胺结合双歧杆菌四联活菌片 对酒精性肝硬化患者肠黏膜 屏障功能的影响

谢小月, 申建刚, 邱嘉华, 黄锦文 (广东省深圳市龙华区人民医院 消化内科, 广东 深圳 518109)

摘要: 目的 探讨谷氨酰胺结合双歧杆菌四联活菌片在酒精性肝硬化患者治疗中的应用价值。方法 选取2015年4月至2016年9月深圳市龙华区人民医院收治的酒精性肝硬化患者94例为研究对象, 以随机数字表法分为对照组和观察组, 每组47例。对照组患者给予常规治疗, 观察组在对照组基础上给予谷氨酰胺结合双歧杆菌四联活菌片治疗, 观察两组患者治疗前后肝功能(TBil、ALB和ALT)、肠黏膜屏障功能(内毒素、D-乳糖和二胺氧化酶)变化及治疗后肠道症状发生情况。结果 治疗前两组患者肝功能无显著差异($P > 0.05$), 治疗后观察组患者的TBil和ALT水平显著低于对照组, ALB水平显著高于对照组, 差异有统计学意义(t 值分别为5.813、4.273、6.044, $P < 0.001$)。治疗前两组患者肠黏膜屏障功能相关指标(内毒素、D-乳糖和二胺氧化酶)无显著差异($t = 0.934$, $P = 0.353$; $t = 0.125$, $P = 0.910$; $t = 0.081$, $P = 0.936$), 治疗后观察组患者各指标均显著低于对照组, 差异有统计学意义(t 值分别为11.777、6.086、8.823, $P < 0.001$)。观察组治疗后肠道症状发生率为8.51%, 对照组为23.40%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 3.887$, $P = 0.049$)。结论 谷氨酰胺结合双歧杆菌四联活菌片可有效改善酒精性肝硬化患者的肠黏膜屏障功能, 且能促进肝功能恢复, 值得推广。

关键词: 肝硬化, 酒精性; 肠黏膜屏障功能; 谷氨酰胺; 双歧杆菌四联活菌片

Effects of glutamine combined with bifidobacterium quadruple viable tablets on intestinal mucosal barrier function for patients with alcoholic cirrhosis

XIE Xiao-yue, SHEN Jian-gang, QIU Jia-hua, HUANG Jin-wen (Department of Gastroenterology, People's Hospital of Longhua District, Shenzhen 518109, Guangdong Province, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of glutamine combined with bifidobacterium quadruple viable tablets on intestinal mucosal barrier function for patients with alcoholic cirrhosis. **Methods** Total of 94 cases with alcoholic cirrhosis treated in People's Hospital of Longhua District from April 2015 to September 2016 were selected and divided into control group and observation group according to random digital table method, 47 cases in each group. Patients in the control group were given routine treatment while patients in the observation group were treated with glutamine combined with bifidobacterium quadruple viable tablets based on the routine treatment in the control group. The changes of liver function (TBil, ALB, ALT), indexes of intestinal mucosal barrier function (endotoxin, D-lactose acid, diamineoxidase) before and after treatment were observed. Intestinal symptoms after treatment were also observed in both groups. **Results** There were no significant differences in liver function between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of TBil and ALT in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the level of ALB was significantly higher than that of the control group ($t = 5.813, 4.273, 6.044$; $P < 0.001$). There were no significant differences in related indexes of intestinal mucosal barrier function (endotoxin, D-lactose acid, diamineoxidase) between the two groups before treatment ($t = 0.934$, $P = 0.353$; $t = 0.125$, $P = 0.910$; $t = 0.081$, $P = 0.936$). After treatment, the levels of endotoxin, D-lactic acid and diamineoxidase in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($t = 11.777, 6.086, 8.823$; $P < 0.001$). The incidence of intestinal symptoms in the observation group was 8.51%, which was significantly lower than that in the control group (23.40%)

and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 3.887$, $P = 0.049$). **Conclusions** Glutamine combined with bifidobacterium quadruple viable tablets can effectively improve the intestinal mucosal barrier function and promote the recovery of liver function in patients with alcoholic cirrhosis, which is worthy of promoting.

Key words: Cirrhosis, alcoholic; Intestinal mucosal barrier function; Glutamine; Bifidobacterium quadruple viable tablets

近年来, 由于人们生活方式的改变, 酒精性肝硬化发病率呈现上升趋势, 已成为严重的公共卫生问题。肝硬化患者普遍存在肠黏膜屏障功能损伤, 易导致肠源性内毒素血症, 使病情进一步恶化, 对患者健康影响较大, 需及时治疗。在酒精性肝硬化治疗中, 改善患者肠黏膜屏障功能具有重要意义, 目前主要通过使用微生态制剂对肠道功能予以调节, 而关于谷氨酰胺结合微生态制剂的报道较少。本研究探讨了谷氨酰胺结合双歧杆菌四联活菌片对酒精性肝硬化患者肠黏膜屏障功能相关指标的影响, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年4月至2016年9月深圳市龙华区人民医院收治的酒精性肝硬化患者94例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组。对照组47例, 其中男性34例, 女性13例; 年龄23~72岁, 平均年龄(46.32 ± 4.17)岁; 病程6个月~7年, 平均病程(3.94 ± 0.64)年。观察组47例, 其中男性35例, 女性12例; 年龄22~74岁, 平均年龄(46.39 ± 4.14)岁; 病程8个月~9年, 平均病程(3.98 ± 0.62)年。两组患者的年龄、性别和病程无显著差异 ($\chi^2 = 0.055$, $P = 0.815$; $t = 0.082$, $P = 0.935$; $t = 0.308$, $P = 0.759$), 存在可比性。本研究经伦理委员会审查批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②有长期饮酒史; ③符合酒精性肝硬化诊断标准^[1]; ④2周内无微生态制剂和促胃肠动力药物使用史; ⑤患者对本研究知情且同意。排除标准: ①合并其他肝脏疾病患者; ②重要脏器严重功能不全者; ③其他原因导致肝硬化者; ④精神疾病患者; ⑤对本研究药物有过敏史; ⑥妊娠期、哺乳期女性; ⑦病历资料不全者。

1.3 治疗方法 对照组患者给予戒酒、低盐饮食、补充蛋白质及维生素、利尿、护肝等常规治疗。观察组在对照组基础上, 给予谷氨酰胺胶囊(江苏神华药业有限公司, 批准文号H20010192), 口服, 0.5 g/次, 3次/天, 2周为1疗程, 治疗3个疗程; 双歧杆菌四联活菌片(杭州龙达新科生物制药有限公司, 批准

文号S20060019), 口服, 1.5g/次, 3次/天, 连用6周。

1.4 观察指标 ①观察两组患者治疗前后肝功能变化: 抽取空腹肘静脉血, 离心后取上层血清, 采用日本奥林巴斯公司的AU2700全自动生化分析仪对TBil、ALB及ALT水平进行测定。②观察两组患者治疗前后肠黏膜屏障功能相关指标变化: 抽取空腹肘静脉血, 离心后取上层血清, 采用美国ACC公司的Pyros Kinetix EU测定仪对内毒素水平进行测定; 采用酶联免疫吸附试验对D-乳糖水平进行测定, 试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供; 采用分光光度法对二胺氧化酶进行测定, 试剂盒由上海索宝生物科技有限公司提供。③记录两组患者治疗后肠道症状发生情况。

1.5 统计学处理 采用SPSS 20.0软件对所有数据进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 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 肝功能指标对比 治疗前两组患者肝功能无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组患者肝功能均有改善, 观察组患者治疗后TBil和ALT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 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 肠黏膜屏障功能相关指标对比 治疗前两组患者肠黏膜屏障功能相关指标(内毒素、D-乳酸和二胺氧化酶)的差异无统计学意义 ($t = 0.934$, $P = 0.353$; $t = 0.125$, $P = 0.910$; $t = 0.081$, $P = 0.936$); 治疗后各指标均有改善, 观察组患者治疗后内毒素、D-乳酸和二胺氧化酶水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 11.777$, $P < 0.001$; $t = 6.086$, $P < 0.001$; $t = 8.823$, $P < 0.001$), 见表2。

2.3 肠道症状发生率对比 观察组治疗后肠道症状发生率为8.51%, 显著低于对照组的23.40%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.887$, $P = 0.049$), 见表3。

3 讨论

酒精性肝硬化是临床常见的肝脏病变, 长期过量饮酒会造成肝细胞脂肪变性坏死, 出现纤维化,

表1 两组患者治疗前后TBil、ALB及ALT水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TBil ($\mu\text{mol/L}$)		ALB (g/L)		ALT (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=47$)	34.51 ± 4.17	25.38 ± 3.25	28.31 ± 3.45	35.69 ± 4.23	67.38 ± 5.83	50.19 ± 5.14
对照组 ($n=47$)	34.62 ± 4.20	29.53 ± 3.66	28.46 ± 3.58	32.01 ± 4.12	67.47 ± 5.80	56.68 ± 5.27
t 值	0.127	5.813	0.207	4.273	0.075	6.044
P 值	0.899	< 0.001	0.837	< 0.001	0.940	< 0.001

表2 两组患者治疗前后内毒素、D-乳酸和二胺氧化酶水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	内毒素 ($\mu\text{g/L}$)		D-乳酸 (mg/L)		二胺氧化酶 (U/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=47$)	0.72 ± 0.14	0.31 ± 0.08	14.65 ± 2.31	8.29 ± 2.05	9.23 ± 1.81	5.15 ± 1.47
对照组 ($n=47$)	0.75 ± 0.17	0.53 ± 0.10	14.71 ± 2.34	10.94 ± 2.17	9.26 ± 1.79	7.89 ± 1.54
t 值	0.934	11.777	0.125	6.086	0.081	8.823
P 值	0.353	< 0.001	0.910	< 0.001	0.936	< 0.001

表3 两组患者治疗后肠道症状发生率对比 [例 (%)]

组别	腹泻	便秘	腹胀	发生率
观察组 ($n=47$)	1 (2.13)	1 (2.13)	2 (4.26)	4 (8.51)
对照组 ($n=47$)	3 (6.38)	2 (4.26)	6 (12.77)	11 (23.40)
χ^2 值	-	-	-	3.887
P 值	-	-	-	0.049

注：“-”为无相关数据

从而致病。肝硬化的发生发展同肠黏膜屏障功能改变密切相关^[2-4]。一方面,肝硬化可引起交感神经兴奋,机体一氧化氮产生过多,引起肠道病理改变,肠道功能下降^[5];另一方面,肝硬化患者存在胆汁分泌障碍,进入肠道胆汁减少,导致肠内菌群失调。酒精可造成肠黏膜上细胞功能失调,肠内细菌过度生长,从而使肠黏膜通透性改变,导致内毒素渗漏增加,加重肝损伤^[6-8]。在酒精性肝硬化的治疗中,如何有效改善患者肠黏膜屏障功能已成为临床研究重点。

肝硬化患者肠道菌群同正常人相比,肠杆菌和肠球菌等需氧菌水平上升,双歧杆菌和嗜酸乳杆菌等厌氧菌水平下降,肠道微生态失衡,通过给予益生菌治疗,可纠正肠道菌群紊乱^[9,10]。一项动物实验证实^[11],通过调整肝硬化大鼠肠道菌群,可对肠黏膜屏障产生保护作用。有研究者对肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者应用双歧杆菌四联活菌片治疗,结果显示患者治疗后肠黏膜屏障功能相关指标得到显著改善^[12]。双歧杆菌四联活菌片的主要成分为嗜酸乳杆菌、婴儿双歧杆菌、醋芽芽孢杆菌及粪肠球菌,直接补充可对肠道致病菌产生抑制,调整菌群

平衡,同时维持正常肠道蠕动,其中蜡样芽孢杆菌可消耗肠道内氧气,为双歧杆菌、嗜酸乳杆菌创造厌氧环境,从而促进后者的生长繁殖。

肝硬化的发生发展同机体免疫力有重要关联^[13,14],肝硬化患者肝内库普弗细胞对内毒素的吞噬功能下降,可加重肠黏膜损害,通过给予谷氨酰胺能改善肝硬化患者肠黏膜屏障功能^[15,16]。谷氨酰胺作为合成谷胱甘肽的前体,可促进巨噬细胞和淋巴细胞的增殖分化,从而增强机体免疫力;同时,谷氨酰胺为肠道黏膜细胞代谢的重要营养物质,对维持肠道功能有积极作用,可降低肠道细菌及内毒素易位风险,还有研究发现谷氨酰胺可促进蛋白质合成,改善机体代谢^[17]。

有研究者对90例酒精性肝病患者进行对比发现,谷氨酰胺联合双歧杆菌四联活菌片可纠正患者肠道内微生态环境,对肠道菌群重建具有确切效果^[18]。还有研究也证实,双歧杆菌四联活菌片联合谷氨酰胺可对酒精性肝硬化患者肠黏膜屏障功能予以保护^[19]。谷氨酰胺联合双歧杆菌四联活菌片对改善患者肝功能有确切效果,对肝硬化具有辅助治疗作用^[20]。本研究对观察组患者应用谷氨酰胺联合双歧杆菌四联活菌片治疗,结果显示其肝功能改善情况显著优于对

照组,且治疗后患者内毒素、D-乳酸及二胺氧化酶水平均显著低于对照组。D-乳酸作为细菌裂解和代谢的产物,当肠黏膜受损时,肠道内细菌产生的D-乳酸水平升高;内毒素可通过受损肠黏膜进入体循环,可间接反映肠黏膜的通透性;二胺氧化酶作为肠黏膜细胞标志酶,可反映肠黏膜的完整性。本研究还发现,观察组患者治疗后肠道症状发生率显著低于对照组,提示两者联合应用可产生良好协同效应,缓解症状,具有较高的应用价值。

综上所述,谷氨酰胺结合双歧杆菌四联活菌片能有效改善酒精性肝硬化患者肠黏膜屏障功能,减少肠道症状,且具有保护肝功能的作用,可作为酒精性肝硬化的辅助治疗方案。但本研究纳入样本量少,观察时间较短,结果还需进一步探讨。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(3):167-170.
- [2] 陈美慧,何兴祥,蔡洁毅,等. 肝功能异常与小肠黏膜病变的研究进展[J]. 广东药学院学报,2015,31(4):558-560,封3.
- [3] 顾林,燕善军,王启之,等. 肝硬化患者肠黏膜屏障功能的变化[J]. 中华全科医学,2014,12(11):1733-1735.
- [4] 范才波,罗云,谢志翔,等. 肝硬化失代偿期患者肠黏膜通透性的变化[J]. 检验医学与临床,2012,9(20):2531-2532.
- [5] 陶亮,龚环宇. 肝硬化与肠源性内毒素血症关系的研究进展[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(2):139-144.
- [6] 罗超然,王颖. 酒精性肝病肠通透性改变机制及其临床意义[J]. 山西医药杂志(下半月版),2013,42(14):769-771.
- [7] 王洪岩,李鑫,徐有青,等. 酒精性肝病发病机制研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2014,17(1):5-8.
- [8] Norman K, Pirlich M, Schulzke JD, et al. Increased intestinal permeability in malnourished patients with liver cirrhosis[J]. Eur J Clin Nutr,2012,66(10):1116-1119.
- [9] 石勇明,周祖模,陈林,等. 肝硬化患者益生菌干预效果及肠道菌群变化分析[J]. 中国微生态学杂志,2016,28(3):297-301.
- [10] 王敏,李健. 复方谷氨酰胺和益生菌对肝硬化失代偿期患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. 临床消化病杂志,2013,25(1):39-41.
- [11] 庞超,胡义亨,郑吉敏,等. 布拉酵母菌散对肝硬化大鼠肠黏膜屏障保护作用的实验研究[J]. 中国微生态学杂志,2015,27(3):289-292.
- [12] 李军红,罗利飞. 双歧杆菌四联活菌片对肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者肠黏膜屏障和炎症因子的影响[J]. 中国微生态学杂志,2013,25(12):1419-1422.
- [13] 刘小琴. 谷氨酰胺对肝硬化患者肠黏膜屏障保护功能及机体免疫功能的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(4):449-451.
- [14] 熊智强,刘丽. 肝硬化对肠道屏障功能损害的研究[J]. 现代生物医学进展,2013,13(15):2979-2982.
- [15] 张克丽. 肝硬化患者肠黏膜屏障功能变化及谷氨酰胺干预的价值分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(11):1338-1340.
- [16] 施寒艳,徐晓蓉. 肝硬化患者肠黏膜屏障功能变化及谷氨酰胺治疗疗效评价[J]. 现代消化及介入诊疗,2016,21(5):745-747.
- [17] Koga H, Tamiya Y, Mitsuyama K, et al. Probiotics promote rapid-turnover protein production by restoring gut flora in patients with alcoholic liver cirrhosis[J]. Hepatol Int,2013,7(2):767-774.
- [18] 江必武,张江春,杨林,等. 谷氨酰胺联合双歧杆菌四联活菌对酒精性肝病并发慢性腹泻患者肠道菌群重建的疗效观察[J]. 中国医药,2017,12(1):72-76.
- [19] 俞逊婕,翁明钢,梁赣锋,等. 双歧杆菌四联活菌片联合谷氨酰胺对酒精性肝硬化患者肠黏膜屏障功能的保护作用[J]. 中国微生态学杂志,2017,29(2):186-188,191.
- [20] 顾林,燕善军,王启之,等. 谷氨酰胺联合益生菌对肝硬化肠黏膜屏障和肝功能的影响[J]. 胃肠病学,2014,19(4):213-216.

收稿日期:2017-11-10

谢小月,申建刚,邱嘉华,等. 谷氨酰胺结合双歧杆菌四联活菌片对酒精性肝硬化患者肠黏膜屏障功能的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2018,10(2):78-81.