

益生菌联合熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察

王黎黎

(朝阳市中心医院, 辽宁 朝阳 122000)

【摘要】目的 观察益生菌联合熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 疗效。**方法** 选取我院2018年4月至2020年1月收治的89例NAFLD患者,按照随机数字表法分为试验组46例、对照组43例,试验组予以益生菌(双歧杆菌三联活菌胶囊)联合熊去氧胆酸治疗,对照组予以熊去氧胆酸治疗,观察治疗效果。**结果** 试验组治疗总有效率为91.30%、对照组为74.41%,试验组显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组ALT、AST、GGT水平均显著降低,且试验组显著低于对照组($P < 0.05$);治疗后两组TC、TG水平均显著降低,且试验组显著低于对照组($P < 0.05$);试验组不良反应发生率为8.70%;对照组为4.65%,试验组不良反应发生率与对照组比较并无显著差异($P > 0.05$)。**结论** 对NAFLD患者予以益生菌联合熊去氧胆酸治疗,能有效减轻疾病对患者肝脏的损害,有助于患者生存质量提高,且用药较为安全,治疗效果显著,患者较易接受。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 益生菌; 熊去氧胆酸; 不良反应

中图分类号: R575.5

文献标识码: B

文章编号: 1671-8194 (2022) 19-0072-03

Effect of Probiotics Combined with Ursodeoxycholic Acid on Nonalcoholic Fatty Liver Disease

WANG Lili

(Chaoyang Central Hospital, Chaoyang 122000, China)

[Abstract] Objective To observe the efficacy of probiotics combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** Eighty-nine patients with non-alcoholic fatty liver disease admitted in our hospital from April 2018 to January 2020 were divided into experimental group 46 cases and control group 43 cases according to random digital table method. The experimental group was treated with probiotics (live combined bifidobacterium) combined with ursodeoxycholic acid and the control group with ursodeoxycholic acid to observe the therapeutic effect. **Results** The total effective rate of the experimental group was 91.30%, the control group was 74.41%, and the experimental group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$); after treatment, the levels of ALT, AST and GGT in the two groups were significantly decreased, and the experimental group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the experimental group was 8.70%, and that in the control group was 4.65%. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the experimental group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease with probiotics combined with ursodeoxycholic acid can effectively reduce the damage of the disease to the patient's liver, help improve the quality of life of the patients, and the medication is safer and the treatment effect is significant.

[Key words] Non-alcoholic fatty liver disease; Probiotics; Ursodeoxycholic acid; Adverse reactions

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的损肝因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征^[1-2]。包括单纯性脂肪肝 (SFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 及其相关肝硬化。随着肥胖及其相关代谢综合征全球化的流行趋势, NAFLD 现已成为欧美等发达国家和我国富裕地区慢性肝病的重要病因, 普通成人 NAFLD 患病率 10%~30%, 其中 10%~20% 为 NASH。NAFLD 除可直接导致患者失代偿期肝硬化、肝细胞癌和移植肝复发外, 还可影响其他慢性肝病的进展, 并参与 2 型糖尿病和动脉粥样硬化的发病^[3-4]。临床针对 NAFLD 患者治疗, 主要以保肝、降脂等药物治疗, 结合饮食、运动疗法为治疗原则^[5]。药物治疗中, 较为常用的即为熊去氧胆酸, 且也有研

究对 NAFLD 患者应用益生菌予以治疗, 均有一定治疗效果, 但纵观临床研究发现, 在上述两种药物联合应用于 NAFLD 患者研究较少。本次研究, 为观察益生菌联合熊去氧胆酸治疗 NAFLD 疗效, 遂开展研究, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2018年4月至2020年1月收治的89例NAFLD患者,按照治疗方法的不同,分为试验组46例、对照组43例。试验组男32例,女14例,年龄23~68岁,平均年龄(42.09±0.65)岁;对照组男31例,女12例,年龄22~68岁,平均年龄(42.05±0.66)岁。两组基本资料无显著差异($P > 0.05$)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①经肝功、血糖、B超、组织病理学

检查等确诊为NAFLD。②临床资料完善。③患者知情研究,签署同意书。④我院伦理委员会批准。⑤患者对本次研究药物耐受,无药物过敏史或药物禁忌证。⑥患者精神正常,认知能力、沟通能力正常,可以很好的配合研究。

排除标准:①认知功能障碍、有精神病史者。②遗传性肝病者。③有饮酒史肝病者。④合并肝癌等疾病患者。⑤合并有病毒性肝炎、自身免疫性肝病、甲状腺疾病者。⑥入院前曾服用胃肠道动力药物、抗生素或其他可能会影响肠道通透性制剂的患者。

1.3 方法

对照组予以熊去氧胆酸治疗。口服熊去氧胆酸软胶囊(生产厂家:Daewoong Pharmaceutical Co.,Ltd.;国药准字H20080321;规格:0.1g×30粒),1粒/次,3次/日,持续治疗4个月。

试验组在对照组基础上加以益生菌联合治疗。口服双歧杆菌三联活菌胶囊(生产厂家:上海信谊药厂有限公司;国药准字:S10950032;规格:0.21g×30粒),3粒/次,2次/日,持续治疗4个月。

两组患者治疗期间均予以饮食控制,且鼓励患者每日坚持进行漫步等有氧运动,叮嘱患者严格执行医嘱用药,切勿私自停药,避免影响病情。

1.4 观察指标

1.4.1 观察两组患者治疗效果。分为显效、有效、无效3级,计算治疗总有效率,治疗总有效率=(显效+有效)/n×100%。评定标准,显效:各项实验室生化指标检查结果显示恢复正常,乏力、消化不良,肝区隐痛等症状消失。有效:各项实验室生化指标检查结果显示趋于正常,患者上述症状显著改善。无效:各项实验室生化指标检查结果显示较治疗前并无显著差异,病情甚至加重^[6]。

1.4.2 观察两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)水平。治疗前后采取患者清晨空腹静脉血液,应用我院全自动生化分析仪,进行ALT、AST、GGT水平测定。

1.4.3 观察两组患者TC、TG水平。治疗前后采取患者清晨空腹静脉血液,应用全自动生化分析仪,进行总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平检测。

1.4.4 观察两组患者不良反应发生情况。主要观察发热、腹泻、呕吐等不良反应例数,计算不良反应发生率。

1.5 统计学方法 使用软件SPSS 22.0分析数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用[n(%)]表示,分别行t检验、 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异显著。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果对比 试验组治疗总有效率为91.30%、对照组为74.41%,试验组显著高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗效果对比[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
试验组	46	37	5	4	42(91.30)
对照组	43	30	2	11	32(74.41)
χ^2 值					4.522
P值					0.033

2.2 两组患者ALT、AST、GGT水平对比 治疗前,两组患者ALT、AST、GGT水平比较无显著差异($P > 0.05$);治疗后,两组上述指标均显著降低,试验组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组ALT、AST、GGT水平对比(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT		AST		GGT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	46	74.35±7.56	54.76±6.06	45.76±4.87	36.65±2.08	84.65±6.95	59.64±4.65
对照组	43	74.36±7.55	63.07±4.63	45.77±4.86	38.65±4.08	84.66±6.94	73.65±1.76
t值		0.006	7.232	0.010	2.942	0.007	18.548
P值		0.498	0.000	0.496	0.002	0.497	0.000

2.3 两组患者TC、TG水平对比 治疗前,两组TC、TG水平比较无显著差异($P < 0.05$);治疗后两组上述水平均显著降低,且试验组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者TC、TG水平对比(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC		TG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	46	6.20±0.54	4.07±0.61	2.65±0.06	1.54±0.03
对照组	43	6.19±0.55	5.15±0.32	2.64±0.05	2.54±0.54
t值		0.087	10.352	0.851	12.544
P值		0.466	0.000	0.199	0.000

2.4 两组患者不良反应发生情况对比 试验组发热2例、腹泻1例、呕吐1例,不良反应总发生率为8.70%;对照组发热1例、腹泻0例、呕吐1例,不良反应总发生率为4.65%,试验组不良反应发生率与对照组比较,无显著差异($\chi^2=0.578$, $P=0.447$)。

3 讨论

NAFLD为消化内科常见疾病,发病原因尚不清楚,有关研究表明,其病情的进展与患者机体肠道菌群的变化密切相关^[7-8]。因此,针对NAFLD患者治疗,诸多学者将治疗向调整肠道菌群方面改变。

本次研究在我院NAFLD患者治疗中,应用益生菌双歧杆菌三联活菌胶囊联合熊去氧胆酸软胶囊治疗。进一步分析益生菌在NAFLD中的发病机制,益生菌是对宿主有益的活性微生物,能在人体肠道内定植。随着深入研究发现,其还能在改善机体脂质代谢紊乱的基础上,对机体炎症反应起到抑制作用,增强抗脂质过氧化反应,达到改善肠道菌群失调目的,继而预防与改善NAFLD患者症状^[9]。遂再对其作用机制进行分析,具体如下。①在NAFLD患者发病中,菌群所产生的有害代谢物如内毒素在其中参与重要过程,而服用益生菌后,能有效调节肠道菌群,阻止有害代谢物的产生,达到改善机体症状目的。②健康机体中,肠黏膜屏障能预防细菌与毒素通过过门静脉进

入到肝脏中,而NAFLD患者大多肠黏膜屏障受损,服用益生菌后,能对肠黏膜屏障起到有效保护作用,并加速肠道上皮细胞修复,显著减轻患者痛苦,阻止疾病进一步发展。③NAFLD患者发生肠道菌群失调后,有大量炎性物质产生,会促使脂肪肝进一步发展,加重患者病情,应用益生菌干预后,其能有效阻止抗炎因子表达,抑制肿瘤坏死因子INF- α 等炎性因子进一步激活、生成,继而减轻炎性因子进一步损害患者肝脏,达到改善症状目的。

熊去氧胆酸为亲水性胆汁酸,能加速受损肝细胞恢复,其能通过抗炎、阻止细胞凋亡达到阻止病情进一步发展的目的^[10-11]。分析其作用机制在于:①熊去氧胆酸能与非极性区结合(细胞膜上),使线粒体膜稳定,提升其通透性,避免线粒体因过于肿胀导致破裂,同时还能有效阻止细胞色素C产生,发挥抑制肝细胞凋亡作用。②熊去氧胆酸还能促进机体肝内胆固醇转化与排泄,阻止肝细胞脂肪浸润,降低肝脏脂肪蓄积量。③熊去氧胆酸能与疏水性胆汁酸结合,减少具有细胞毒性的疏水性胆汁酸进一步激活肝星状细胞,减轻过氧化应激反应与脂质过氧化对肝细胞的进一步损伤^[12-13]。鉴于上述两种药物的作用机制,我院提出将其联合应用于NAFLD患者治疗中,旨在探讨是否能增强治疗效果。故对我院试验组应用联合用药方案干预治疗,对照组仅用熊去氧胆酸治疗,观察治疗效果后发现,联合用药的试验组治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),其较好验证了联合用药能显著提升治疗效果。观察本次研究两组ALT、AST、GGT水平发现,试验组上述水平改善情况均较之对照组更优($P < 0.05$),对其进行进一步分析。ALT一般在病毒性肝炎、药物性中毒性的肝细胞坏死时显著升高,提示肝脏受损。AST主要反映患者肝功能的整体情况,是否有肝细胞坏死,若其水平升高则表明患者肝细胞受损,GGT在急性肝炎、慢性活动性肝炎及肝硬化失代偿时会升高。通过观察ALT、AST、GGT水平高低,既能较好反映出患者是否发生肝脏损害,也可通过观察其治疗前后水平变化情况,观察药物治疗效果,判断其预后。

本次研究中治疗后试验组改善情况更佳,表明联合用药方案对肝脏保护效果更好。观察本次研究两组TC、TG水平,联合用药的试验组治疗后改善情况,较之对照组更优($P < 0.05$),说明联合用药在上述指标改善中发挥积极作用。对其进行分析,TC其主要由肝脏合成与储存,若肝脏发生损害,其水平会上升。TG水平升高则提示患者肝肾功能发生损害。通过联合用药后,上述指标水平显著降低,说明联合用药能降低疾病对患者肝脏的损害,治疗效果显著。鉴

于本次研究中联合用药情况,进一步探讨二者联合用药是否会增大不良反应,用药安全性如何,经对两组患者进行不良反应监测后发现,两组不良反应发生率并未有显著差异($P > 0.05$),说明在保障治疗效果前提下,联合用药方案安全且可行。

综上所述,对NAFLD患者予以益生菌联合熊去氧胆酸治疗,能有效减轻疾病对患者肝脏的损害,提升患者生存质量,治疗效果显著。

参考文献

- [1] 鲁冰洁,陈曦,孙明瑜.调脂药物在防治NAFLD中的应用进展[J].临床肝胆病杂志,2017,33(12):2444-2448.
- [2] Bugianesi E, Marietti M. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease[J]. Recen Progr Med, 2016, 107(7): 360-368.
- [3] Mancina R M, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent[J]. Gastroenterology, 2016, 150(5): 1219-1230.e6.
- [4] 刘嘉琪,周少明.非酒精性脂肪性肝病肠道菌群的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2017,33(12):2453-2456.
- [5] 陈长喜,杜娟,徐益敏,等.血清糖化血红蛋白对非酒精性脂肪性肝病发病风险的预测价值[J].中华肝病杂志,2018, 26(10):765-770.
- [6] 林立,梁惠卿,庄鸿莉,等.皂苷茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床观察及其对肠道菌群的影响[J].中国中西医结合杂志,2018,38(6):673-676.
- [7] 孙涛,赵海平.熊去氧胆酸在慢性肝病中作用机制的研究进展[J].世界最新医学信息文摘(电子版) 2018(43):132-133.
- [8] Mantovani A, Rigolon R, Pichiri I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased risk of heart block in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Plos One, 2017, 12(10): e0185459.
- [9] 王军,胡翠兰,王哲,等.牛磺熊去氧胆酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝病患者的疗效观察[J].实用肝脏病杂志, 2015, 18(5): 544-545.
- [10] 刘俊平,范竹萍,李海.姜黄素对非酒精性脂肪性肝炎的氧化和抗氧化调节作用[J].中华传染病杂志,2018,36(3):139-144.
- [11] Cassinotto C, Boursier J, V D Lédinghen, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy[J]. Hepatology, 2016, 63(6): 1817-1827.
- [12] 赵彬,孙岩,姜洋.多烯磷脂酰胆碱联合牛磺熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病患者的疗效观察[J].中国民康医学,2015, 27(5):29-30.
- [13] 徐秋煥,宋芳,杨建强,等.多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的临床疗效观察[C]//中华医学会糖尿病学分会全国学术会议.2013.