

枯草杆菌肠球菌二联活菌联合多烯磷脂酰胆碱 治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察

王蕊

(开封市陇海医院消化内科,河南 开封 475003)

摘要:目的 探讨枯草杆菌肠球菌二联活菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的疗效及对血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平的影响。**方法** 118例NASH患者采用随机数字表法分为观察组(59例)和对照组(59例)。两组患者依照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》予非药物干预。对照组予多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗,3次/天,2粒/次。观察组在对照组基础上口服枯草杆菌肠球菌二联活菌,3次/天,2粒/次。两组患者连续治疗3个月。比较两组血脂水平、肝功能和临床疗效。检测两组血清中TNF- α 和IL-6水平。**结果** 治疗后,治疗组患者的高密度脂蛋白(HDL)明显高于对照组,低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和谷氨酰转氨酶(GGT)明显少于对照组($P < 0.01$)。观察组患者的总有效率为93.22%,对照组为79.66%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者治疗后血清中TNF- α 和IL-6明显少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 枯草杆菌肠球菌二联活菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗NASH疗效明显,且可抑制血清中TNF- α 和IL-6水平。

关键词:枯草杆菌肠球菌二联活菌;多烯磷脂酰胆碱;非酒精性脂肪性肝炎;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-6

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.041

Efficacy capsule containing bacillus subtilis and enterococcus combined with phosphatidylcholine in treating non-alcoholic steatohepatitis

WANG Rui

(Department of Gastroenterology, Longhai Hospital of Kaifeng, Kaifeng, Henan 475003, China)

Abstract: Objective To investigate efficacy of capsule containing bacillus subtilis and enterococcus combined with phosphatidylcholines in treating non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and its influence on serum levels of tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-6. **Methods** One hundred eighteen cases with NASH were randomly assigned into control group (59 cases) and observation group (59 cases). All patients received non-drug treatment in accordance with the guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Control group was given with polyene phosphatidylcholine (3 times/d and 2 grains/time). Based on therapy of control group, observation group was given with capsule containing bacillus subtilis and enterococcus (2 grains/time and tid). All patients were treated for 3 months. Blood lipid, liver function, and efficacy were compared between two groups. Serum levels of TNF- α and IL-6 were detected in both groups. **Results** High density lipoprotein (HDL) of observation group was higher while low density lipoprotein (LDL), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), enzyme alanine aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and glutamyl transpeptidase (GGT) were lower than those in the control group after treatment ($P < 0.01$). Total efficacy of observation group was 93.22%, which was higher than control group 79.66% ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of TNF- α and IL-6 were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusions** Efficacy of Capsule containing bacillus subtilis and enterococcus combined with phosphatidylcholines in treating NASH is definite and can inhibit serum levels of TNF- α and IL-6.

Keywords: capsule containing bacillus subtilis and enterococcus; polyene phosphatidylcholine; non-alcoholic steatohepatitis; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6

[25] DIOGO N, ANTINES JE. Ensaio multicentrico de vinpocetine Doenca cerebral-vascular[J]. Momento Medico, 1990, 30(2): 25.

[26] 北京甲钴胺观察协作组. 甲钴胺治疗糖尿病神经病变的临床观察[J]. 中华内科杂志, 1999, 38(1): 14.

[27] ENDO SI, MOLNAR P, LAKE V, et al. Vincamine and vincanol

are potent blockers of voltage gated Na^+ channels[J]. Eur J Pharmacology 2002, 314(1/2): 69.

[28] DIOGO N, ANTINES JE. Ensaio multicentrico de vinpocetine Doenca cerebral-vascular[J]. Momento Medico, 1990, 30(2): 25-31.

(收稿日期:2017-02-16,修回日期:2017-03-26)

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是非酒精性脂肪性肝病病情演变的重要中间环节。资料显示, NASH是隐源性肝硬化的一种重要诱发因素,在不进行干预情况下约30%~40%的NASH患者可伴进展性肝纤维化,其中10%~15%会发展为肝硬化^[1]。近年来,国内外对NASH的临床治疗方法研究报道较多,如非药物措施(运动、饮食等)、药物和减肥手术等综合疗法^[2]。然而,鉴于对NASH患者的参考标准、诊断标志物及研究指标目前仍存在迥异,很多临床治疗结论也有所不同,故对该病目前尚缺乏明确有效的药物和治疗手段^[3]。

临床证实^[2],多烯磷脂酰胆碱是NASH的有效药物,且安全性较好。枯草杆菌肠球菌二联活菌可通过改善NASH患者肠道菌群失调和降低体内内毒素等,达到改善患者症状的效果^[4]。然而,将两药配合治疗NASH的报道目前尚鲜见。本研究对NASH患者采取枯草杆菌肠球菌二联活菌联合多烯磷脂酰胆碱干预,观察该疗法对其临床症状、实验室指标及疗效的作用,并探讨其对血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2013年5月至2016年5月在开封市陇海医院住院的NASH患者118例,参照数字表法随机分为观察组(59例)和对照组(59例)。观察组:男性40例,女性19例;年龄39~65岁,平均(50.66 \pm 7.81)岁;病程9~17个月,平均(13.04 \pm 3.02)个月;体质指数(28.51 \pm 4.13) kg \cdot m⁻²;伴高血压17例,肥胖30例,糖尿病4例,血脂异常30例。对照组:男性41例,女性18例;年龄37~63岁,平均(50.17 \pm 7.72)岁;病程8~18个月,平均(13.36 \pm 3.22)个月;体质指数(28.77 \pm 4.56) kg \cdot m⁻²;伴高血压18例,肥胖31例,糖尿病5例,血脂异常31例。两组间在性别、年龄、病程、体质指数及并发症方面差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 NASH诊断标准 纳入病例的诊断依照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[5]标准执行:(1)符合相关诊断标准1~3项。(2)影像学检查表明弥漫性脂肪肝。(3)伴代谢综合征或原因未明的血清忠ALT升高连续 >4 周。(4)肝脏组织学检测表明为脂肪性肝炎。符合以上第1~3项或第1项和第4项标准者即可确诊。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合NASH诊断者;(2)年龄20~65岁;(3)无心、肺、脑等系统

障碍者;(4)患者知情,并签署协议。排除标准:(1)有严重慢性肝病者;(2)妊娠或哺乳期女性;(3)有过敏体质者;(4)依从性差或不配合治疗者。

1.4 治疗方法 基础治疗:依照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[5]行非药物干预。对照组给予多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲制药有限公司,批号:130329、140323、150726)口服治疗,2粒/次,3次/天。观察组在对照组基础上口服枯草杆菌肠球菌二联活菌(北京韩美药品有限公司,批号:20121026、20140317、20150826),3次/天,2粒/次。两组患者连续治疗3个月。

1.5 观察指标 (1)两组血脂水平:检测患者的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)水平,分别于治疗前后采取全自动生化分析仪测定。(2)两组肝功能水平:测定患者的天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及谷氨酰转氨酶(GGT),采取全自动生化分析仪分别于治疗前后测定。(3)两组血清中TNF- α 和IL-6水平:抽取晨起空腹患者静脉血约4~5 mL,室温离心后取血清,置于-20℃保存,采取酶联免疫吸附法(Elisa)于治疗前后测定。

1.6 疗效判定标准 患者的治疗效果依照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》^[6]标准执行。临床痊愈:患者的症状体征基本消失,血脂指标、肝功能恢复正常。显效:患者的症状、体征显著好转,血脂指标、肝功能显著好转。好转:患者的症状、体征有所改善,血脂指标、肝功能有所好转。无效:患者的症状、体征无好转,甚或加重,血脂指标、肝功能无改善。总有效率=(临床痊愈+显效+好转)例数/总例数 \times 100%。

1.7 统计学方法 本组资料用SPSS19.0统计学软件包分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较为成组 t 检验,组内治疗前后比较用配对 t 检验。一般计数资料用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组HDL、LDL、TC及TG比较 治疗后,两组HDL明显升高,LDL、TC和TG明显降低($P<0.01$)。治疗组患者治疗后HDL明显高于对照组,LDL、TC和TG明显少于对照组($P<0.01$),见表1。

2.2 两组肝功能比较 治疗后,两组患者的AST、ALT和GGT水平明显降低($P<0.01$)。治疗组患者治疗后AST、ALT和GGT水平明显少于对照组($P<0.01$),见表2。

表1 两组 HDL、LDL、TC 和 TG 比较/(mmol · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HDL	LDL	TC	TG
对照组	59				
治疗前		0.86 ± 0.10	4.30 ± 0.52	6.31 ± 0.75	3.88 ± 0.46
治疗后		1.21 ± 0.16	3.13 ± 0.43	4.21 ± 0.50	2.31 ± 0.30
差值检验 P 值		0.000	0.000	0.000	0.000
观察组	59				
治疗前		0.88 ± 0.11	4.27 ± 0.55	6.25 ± 0.72	3.92 ± 0.48
治疗后		1.51 ± 0.18	2.41 ± 0.29	3.49 ± 0.44	1.65 ± 0.22
差值检验 P 值		0.000	0.000	0.000	0.000
组间对应比较成组检验 P 值					
治疗前		0.304	0.761	0.658	0.645
治疗后		0.000	0.000	0.000	0.000

表2 两组肝功能比较/(U · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AST	ALT	GGT
对照组	59			
治疗前		70.99 ± 8.82	85.35 ± 9.90	85.75 ± 9.61
治疗后		45.66 ± 6.04	49.11 ± 5.88	54.08 ± 7.31
差值检验 P 值		0.000	0.000	0.000
观察组	59			
治疗前		71.09 ± 8.79	85.71 ± 9.96	86.06 ± 9.75
治疗后		32.21 ± 4.40	33.93 ± 4.72	44.05 ± 5.91
差值检验 P 值		0.000	0.000	0.000
组间对应比较成组检验 P 值				
治疗前		0.951	0.844	0.862
治疗后		0.000	0.000	0.000

2.3 两组疗效比较 观察组患者的总有效率为 93.22%, 对照组对 79.66%, 两组比较差异有统计学意义 ($U_c = 2.236, P = 0.025$), 见表 3。

表3 两组疗效比较

组别	例数	临床痊愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照组	59	12	23	12	12	79.66
观察组	59	18	28	9	4	93.22

2.4 两组血清中 TNF- α 和 IL-6 水平比较 治疗后, 两组患者血清中 TNF- α 和 IL-6 水平明显减少 ($P < 0.01$)。治疗组患者治疗后血清中 TNF- α 和 IL-6 明显少于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

3 讨论

现代医学将“二次打击”学说视为 NASH 的主

表4 两组血清中 TNF- α 和 IL-6 水平比较/(ng · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α	IL-6
对照组	59		
治疗前		18.91 ± 2.15	44.91 ± 5.57
治疗后		16.33 ± 1.97	38.78 ± 4.43
差值检验 P 值		0.000	0.000
观察组	59		
治疗前		19.05 ± 2.06	45.03 ± 5.48
治疗后		14.02 ± 1.88	33.61 ± 3.78
差值检验 P 值		0.000	0.000
组间对应比较成组检验 P 值			
治疗前		0.719	0.906
治疗后		0.000	0.000

要发病机制,认为其以氧应激和脂质过氧化为核心病理特征,上述因素会损伤肝脏,导致干细胞变性、坏死,甚至发展为肝纤维化^[7]。多烯磷脂酰胆碱从大豆中提取,通过与肝细胞器膜相结合,提高其他磷脂依赖性酶的活性,达到护肝,同时多烯磷脂酰胆碱也能转换胆固醇,改善肝脏的脂质代谢,从而缓解肝细胞脂肪的变性、坏死^[8]。研究证实,多烯磷脂酰胆碱通过抑制氧化应激和脂质过氧化途径,抑制炎症反应化等,改善肝细胞的凋亡,对 NASH 发挥疗效^[9]。笔者在对照组患者中,在常规非药物干预基础上给予多烯磷脂酰胆碱治疗,取得一定积极疗效。

随着 NASH 的发病机制的不断深入,肠道菌群失调和肠道通透性异常变化等所引起的肠源性内毒素血症在 NASH 的发病中发挥的作用已被证实^[10]。文献报道称 NASH 患者的乳杆菌、双歧杆菌及拟杆菌的菌落数均较正常情况下显著明显减少,肠杆菌的菌落数明显增加^[4]。枯草杆菌肠球菌二联活菌是新型微生态制剂,通过生物夺氧作用和产生多种抗菌化合物等,对多种致病菌具有抑制效应,对肠道菌群发挥了较好的调节作用^[11]。本研究在对照组基础上给予枯草杆菌肠球菌二联活菌治疗,取得良好效果。本组资料显示,枯草杆菌肠球菌二联活菌联合多烯磷脂酰胆碱干预对 NASH,在改善患者的血脂水平、肝功能和疗效方面均显著优于对照组。

研究表明,肠道菌群失调所致的肠源性内毒素血症能够诱发肝脏产生 TNF- α 、IL-6 等因子,其中内毒素和多种致炎因子可促进诱导型一氧化氮合酶分泌一氧化氮,后者对肝脏产生较强的损害,同时 TNF- α 也可导致胰岛素抵抗引起肝细胞损伤^[12-13]。本组观察发现,枯草杆菌肠球菌二联活菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗 NASH,可明显抑制患者血清中 TNF- α 和 IL-6 水平。

综上,枯草杆菌肠球菌二联活菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗 NASH 疗效明显,且可改善患者的肠道菌群失调,为 NASH 的治疗提供了有效疗法。鉴于本研究纳入病例数较少,今后本课题组将采取多中心、分层随机、平行对照等试验设计法,进一步探讨本疗法对 NASH 的有效性 & 安全性。

参考文献

- [1] 李军祥,王允亮,刘敏,等. 健脾疏肝方治疗非酒精性脂肪性肝炎多中心、随机、对照的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014,34(1):15-19.
- [2] 王宏伟,曹丽丽,樊民强. 多烯磷脂酰胆碱联合非诺贝特治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2014,22(3):429-433.
- [3] TORRES DM, WILLIAMS CD, HARRISON SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012,10(8):837-858.
- [4] 杨林辉,郭华,蔡俊,等. 枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊对非酒精性脂肪性肝炎肠道菌群失调的干预作用[J]. 世界华人消化杂志, 2012,20(20):1873-1878.
- [5] 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]. 中华肝脏病杂志, 2006,14(3):161-163.
- [6] 中华医学会肝病学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(2010年修订版)[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010,19(6):483-487.
- [7] 林海,蒋阳昆,张红星,等. 中西医结合治疗肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(14):275-278.
- [8] SU HL, ZHU YX, GAO ZJ, et al. Efficacy comparison between bicyclol and polyene phosphatidylcholine treatments for the patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2011,19(7):552-553.
- [9] RIEUSSET J, CHAUVIN MA, DURAND A, et al. Reduction of endoplasmic reticulum stress using chemical chaperones or Grp78 overexpression does not protect muscle cells from palmitate-induced insulin resistance[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012,417(1):439-445.
- [10] VANNI E, BUGIANESI E. The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: another pathway to insulin resistance[J]. Hepatology, 2009,49(6):1791-1793.
- [11] 杨林辉,刘筑,刘国栋,等. 枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊对非酒精性脂肪性肝炎患者血清 NO 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2013,23(4):108-112.
- [12] BANIASADI N, SALAJEGEHEH F, PARDAKHTY A, et al. Effects of Pentoxifylline on non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Iran [J]. Hepat Mon, 2015,15(11):e32418.
- [13] TILG H, MOSCHEN AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis[J]. Hepatology, 2010,52(5):1836-1846.

(收稿日期:2016-11-23)