doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.047 ◇药物与临床◇

小檗碱调节肠道菌群佐治代谢相关脂肪性肝病32例分析

吴天军,王光,朱理珂,孙恒
作者单位:河南神火集团职工总医院消化内科,河南 永城476600

摘要:目的 观察小檗碱调节肠道菌群作用辅助治疗代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的临床疗效。**方法** 选择河南神火集团职工总医院2016年5月至2017年3月间就诊的64例MAFLD病人采用随机数字表法分为治疗组和对照组。对照组予水飞蓟宾胶囊等常规药物治疗;治疗组在对照组治疗的基础上给予盐酸小檗碱片口服治疗;两组疗程均为8周。留取粪便标本,对肠道中常见的双歧杆菌及大肠埃希菌进行培养和计数,计算双歧杆菌与大肠埃希菌数值之比以反映肠道菌群变化状态,并比较两组病人肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)]、血脂及糖代谢指标的变化。**结果** 治疗后治疗组及对照组大肠埃希菌数量均较本组治疗前下降($P<0.01$),治疗组改善更明显[(8.14±0.98)比(8.97±0.13) lg cfu/g,$P<0.01$];两组治疗后双歧杆菌数量、双歧杆菌与大肠埃希菌数值之比均较本组治疗前升高($P<0.01$),治疗组改善更明显[(9.97±0.13)比(9.44±0.97) lg cfu/g,$P<0.05$;(1.23±0.13)比(1.05±0.09),$P<0.01$]。治疗后治疗组ALT、AST、ALP及GGT均较治疗前下降($P<0.01$或$P<0.05$);对照组较治疗前下降差异有统计学意义的为ALT及AST(均$P<0.01$);疗程结束后治疗组ALT及AST改善水平更明显[(36.75±9.07)比(46.88±8.24)U/L;(42.25±9.42)比(51.63±4.78)U/L;均$P<0.05$]。治疗后治疗组及对照组TC、TG、FPG及胰岛素抵抗指数均较本组治疗前下降($P<0.01$或$P<0.05$);治疗后治疗组的血脂、糖代谢指标改善更明显[TC:(3.79±0.59)比(4.49±0.60)mmol/L;TG:(1.64±0.35)比(2.01±0.30) mmol/L;FPG:(5.41±0.39)比(5.99±0.61)mmol/L;胰岛素抵抗指数:(4.61±0.40)比(5.19±0.60);均$P<0.05$]。**结论** 小檗碱可改善肠道菌群失调,辅助治疗MAFLD,促进肝功能恢复及代谢组分的改善。

关键词:脂肪肝; 小檗碱; 肠道菌群; 代谢相关脂肪性肝病; 水飞蓟宾胶囊; 双歧杆菌; 大肠埃希菌

Effect of berberine on regulating intestinal flora of patients with metabolic associated fatty liver disease

WU Tianjun,WANG Guang,Zhu Like,SUN Heng
Author Affiliation:Department of Gastroenterolog,Staff of Shenhuo Group General Hospital, Yongcheng,Henan,476600,China

Abstract:Objective To observe the effect of berberine on regulating intestinal flora of patients with in metabolic associated fatty liver disease.**Methods** From May 2016 to March 2017,64 patients with metabolic associated fatty liver disease from Gener Hospital of Henan Shenhuo Group were randomly divided into 2 groups.All patients were given outpatient medication on the basis of weight control and improved lifestyle.The control group (32 patients)was given silybin capsules daily for 8 weeks.The treatment group (32 patients)was given berberine hydrochloride tablets daily for 8 weeks on the basis of control group.Two kinds of common intestinal bacteria were cultured and counted,then the ratio of bifidobacteria and escherichia coli which reflected changes of intestinal flora was calculated,.In addition,clinical indexes were evaluated,which included Liver function[(alanine aminotransferase,ALT);(aspartate aminotransferase,AST);(γ-glutamyl transferase,GGT);(alkaline phosphatase,ALP)],serum lipid[(triglyceride,TG);(total cholesterol,TC)],fasting plasm glucose(FPG),insulin,insulin resistance index.**Results** After treatment,the quantity of escherichia coli in both the treatment group and the control group decreased compared with pretherapy($P<0.01$),and the decrease was more obviously in the treatment group [(8.14±0.98) *vs.*(8.97±0.13) lg cfu/g,$P<0.01$].Not only the quantity of bifidobacteria but also the ratio of bifidobacteria and escherichia coli in both the treatment group and the control group were higher than that of pretherapy($P<0.01$),and the increase was pronounced in the treatment group [(9.97±0.13) *vs.*(9.44±0.97) lg cfu/g,$P<0.05$;(1.23±0.13) *vs.*(1.05±0.09),$P<0.01$].Levels of ALT,AST,ALP and GGT in the treatment group after treatment were better than that of pretherapy ($P<0.01$或$P<0.05$).The levels of ALT and AST in the control group after treatment were obviously decreased compared with pretherapy($P<0.01$),and the levels of ALT and AST in the treatment group were superior to control group after treatment[ALT:(36.75±9.07) *vs.*(46.88±8.24) U/L;AST:(42.25±9.42) *vs.*(51.63±4.78) U/L;$P<0.05$].Levels of TC,TG,FPG and insulin resistance index in the two group after treatment were better than that of pretherapy respectiely ($P<0.01$或$P<$

0.05).Compared with control group,the levels of serum lipid,metabolic parametre about glucose in the treatment group after treatment were obviously better with significant defference respectiely [TC:(3.79±0.59) *vs.*(4.49±0.60) mmol/L;TG:(1.64±0.35) *vs.*(2.01±0.30) mmol/L;FPG:(5.41±0.39) *vs.*(5.99±0.61) mmol/L;insulin resistance index:(4.61±0.40) *vs.*(5.19±0.60);$P<0.05$]. **Conclusion** Treatment with berberine which may improve intestinal flora can effectively optimize liver function and metabolic components with metabolic associated fatty liver disease.

Key words: Fatty liver; Berberine; Intestinal flora; Metabolic associated fatty liver disease; Silybin capsules; Bifidobacterium; Escherichia coli

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种分布于全球且越来越普遍的慢性肝脏疾病。原称非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。MAFLD不仅导致肝脏功能低下,而且还与心血管事件、恶性肿瘤、慢性肾脏病等肝外疾患密切相关[1-2],因此加强其宣传和防治具有重要意义。近年来肠道微生态研究及肝肠轴学说在MAFLD的发病机制中颇受关注[3-4],为调节肠道菌群治疗MAFLD提供了有力依据。小檗碱具有改善胰岛素抵抗和调节糖脂代谢等功能,而对其调节肠道菌群进而改善肝脏炎症的研究报道较少[5-7]。本研究在常规药物基础上从微生态角度应用小檗碱片治疗MAFLD,观察其对MAFLD的辅助治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河南神火集团职工总医院2016年5月至2017年3月确诊的MAFLD门诊病人。入选的64例病人符合下列条件:(1)符合中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组2010年1月修订的MAFLD诊疗指南中的诊断标准[8],并且均处于于MAFLD阶段;(2)无精神疾患;(3)除外妊娠;(4)无肿瘤疾患;(5)无心脏、脑及肾脏严重功能障碍;(6)近2周内未使用微生态调节剂、抗菌素、胃肠道动力药物及其他可能影响肠道微生态的药物。64例病人采用随机数字表法分为两组:治疗组32例,其中男27例,女5例,年龄(52.69±8.62)岁。对照组32例,其中男24例,女8例,年龄(51.13±6.93)岁。两组病人一般资料比较具有可比性(性别比例比较:$\chi^2=0.869$ $P=0.351$;年龄比较:$t=0.565$ $P=0.576$)。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方案及观察指标 所有病人均在控制体质量及改善生活方式的基础上予门诊药物治疗。对照组:水飞蓟宾胶囊(水林佳,天津天士力圣特制药有限公司,生产批号160108)70 mg每日3次口服。治疗组:在对照组的基础上给予盐酸小檗碱片(辅仁,开封制药有限公司,生产批号20150104、16030208)0.3 g每日3次口服。两组疗程均为8周。治疗前及治疗8周后分别留取粪便标本,对肠道中常见的双歧杆菌及大肠埃希菌进行培养和计数,计算肠道定植抗力指标双歧杆菌与大肠埃希菌数值之比以反映肠道菌群变化状态。采集粪便标本要求:用无菌粪便标本采集杯采集病人标本1.0 g左右,30 min内用光冈法进行检测,厌氧菌在37 ℃厌氧恒温箱内培养48~72 h,需氧菌在37 ℃恒温箱内培养24~48 h,以l g cfu/g为单位计算菌落数值[9]。治疗前及治疗8周结束后次晨分别抽血测定病人肝功能,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP),并检测血脂[三酰甘油(TG);总胆固醇(TC)]、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素及腹部B超检查。

胰岛素抵抗指数=空腹血糖×空腹胰岛素/22.5

比较两组病人肝功能、血脂及糖代谢指标的变化。

1.3 统计学方法 采用SPSS 11.5统计软件,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组间均数比较采用独立样本t检验,治疗前后均数比较采用配对t检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肠道菌群检测比较 治疗前两组间肠道中常见的大肠埃希菌数量、双歧杆菌数量、双歧杆菌与大肠埃希菌数值之比比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗8周后两组大肠埃希菌数量均较本组治疗前下降,差异有统计学意义(均$P<0.01$);两组治疗后双歧杆菌数量、双歧杆菌与大肠埃希菌数值之比均较本组治疗前升高(均$P<0.01$);治疗组改善更明显($P<0.05$或$P<0.01$),见表1。

2.2 肝功能比较 治疗前两组间肝功能指标比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗8周后治疗组病人ALT、AST、ALP及GGT均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.01$或$P<0.05$);对照组较治疗前下降有统计学意义的为ALT及AST(均$P<0.01$);疗程结束后治疗组肝功能指标均优于对照组,但两组间仅ALT及AST水平差异有统计学意义

(均$P<0.05$),见表2。

表1 代谢相关脂肪性肝病64例肠道菌群变化指标比较/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	大肠埃希菌/(lg cfu/g)	双歧杆菌/(lg cfu/g)	双歧杆菌与大肠埃希菌数值之比
对照组	32			
治疗前		9.10±0.14	9.05±0.95	0.99±0.09
治疗后		8.97±0.13	9.44±0.97	1.05±0.09
t 值		12.075	20.508	−51.430
P 值		0.000	0.000	0.000
治疗组	32			
治疗前		9.12±0.15	9.08±0.14	0.99±0.01
治疗后		8.14±0.98	9.97±0.13	1.23±0.13
t 值		4.552	76.169	−7.168
P 值		0.000	0.000	0.000
两组比较 t,P 值				
治疗前		−0.342,0.734	−0.094,0.927	−0.109,0.914
治疗后		3.353,0.002	−2.161,0.047	−4.533,0.000

表2 代谢相关脂肪性肝病64例肝功能指标比较/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	ALP/(U/L)	GGT/(U/L)
对照组	32				
治疗前		107.37±14.69	83.75±13.43	81.38±21.50	78.87±20.06
治疗后		46.88±8.24	51.63±4.78	67.62±20.46	56.38±18.11
t 值		10.162	7.796	2.322	2.303
P 值		0.000	0.000	0.053	0.055
观察组	32				
治疗前		109.38±15.32	88.13±13.71	90.87±26.13	81.50±17.57
治疗后		36.75±9.07	42.25±9.42	57.13±14.06	49.00±11.14
t 值		17.634	10.432	−3.351	−4.744
P 值		0.000	0.000	0.012	0.002
两组比较 t,P 值					
治疗前		0.267,0.794	t−0.645,0.530	0.794,0.440	0.278,0.785
治疗后		−2.338,0.035	−2.510,0.025	−1.196,0.251	−0.981,0.343

注:ALT为丙氨酸氨基转移酶,AST为天门冬氨酸氨基转氨酶,GGT为γ-谷氨酰转移酶,ALP为碱性磷酸酶

2.3 血脂、血糖及胰岛素抵抗指数比较 治疗前两组间血脂、空腹血糖及胰岛素抵抗指数比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗8周后治疗组及对照组病人TC、TG、FPG及胰岛素抵抗指数均较本组治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.01$或$P<0.05$);疗程结束后治疗组与对照组比较TC、TG、FPG及胰岛素抵抗指改善更明显(均$P<0.05$),见表3。

表3 代谢相关脂肪性肝病64例血脂、血糖及胰岛素抵抗指数比较/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	FPG/(mmol/L)	胰岛素抵抗指数
对照组	32				
治疗前		5.17±0.69	2.64±0.42	6.28±0.59	5.79±0.87
治疗后		4.49±0.60	2.01±0.30	5.99±0.61	5.19±0.60
t 值		−3.618	−2.956	4.219	−2.987
P 值		0.009	0.021	0.004	0.020
观察组	32				
治疗前		5.37±0.82	2.62±0.49	6.23±0.64	5.88±0.66
治疗后		3.79±0.59	1.64±0.35	5.41±0.39	4.61±0.40
t 值		5.105	4.655	−2.562	4.777
P 值		0.001	0.002	0.037	0.002
两组比较 t,P 值					
治疗前		−0.544,0.595	−0.092,0.928	0.199,0.845	−0.239,0.814
治疗后		2.378,0.032	−2.219,0.044	−2.278,0.039	−2.273,0.039

注:TG为三酰甘油,TC为总胆固醇,FPG为空腹血糖

2.4 不良反应发生情况 治疗期间治疗组2例病人出现胃肠道不适;对照组1例病人出现轻微恶心;两组病人均不影响继续治疗,具有很好的耐受性。

3 讨论

MAFLD是一种胰岛素抵抗及遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,是我国愈来愈重视的慢性肝病问题。关于MAFLD的发病机制,目前观点多倾向于“二次打击”学说:“第一次打击”是胰岛素抵抗引起肝脏脂肪变性;脂肪变性引发“第二次打击”:如炎症反应、氧化应激和脂质过氧化等,导致MAFLD、肝纤维化等更严重疾病的发生[2]。近年来认为肠道微生态系统及肝肠轴学说在MAFLD的发生发展中扮演了不可或缺的角色,肝肠相互影响,形成恶性循环,加重MAFLD的病情[3,10-12]。MAFLD是MAFLD病理过程的一个阶段,对于超声提示脂肪肝、临床症状明显、肝功能异常的MAFLD,如不采取积极有效的治疗措施,MAFLD病人全因死亡的危险性会大大增加。调整肠道微生态治疗可能成为一种佐治慢性肝病的新手段。因此在控制体质量、改善生活方式干预治疗的基础上运用调节肠道微生态药物可能改善MAFLD病人的病情及预后。

正常肠道微生态系统可以抑制有害菌群、调节能量平衡和脂质代谢、控制肠源性内毒素血症、改善MAFLD的代谢参数[3,13]。MAFLD病人肠道微生态失衡时小肠细菌过度生长,肠道菌群紊乱,肠道细菌代谢产物、内毒素等通过门静脉系统入肝可激活肝枯否细胞表面受体,触发信号转导途径,释放

肿瘤坏死因子-α等炎性因子,引起炎症反应、氧化应激,加剧肝脏炎症[14-17]。肠道定植抗力指标双歧杆菌与大肠埃希菌数值之比是简捷、全面评估肠道菌群变化的一个重要指标[9]。小檗碱属异喹啉类生物碱,传统用于腹泻,大量研究显示小檗碱具有改善胰岛素抵抗、调节血糖血脂、抑制肝脏脂质过氧化等多重药理作用[5-6,18],而其可调节肠道微生态从而减轻肝脏炎症的研究较少[7,19]。本研究在控制体质量、改善生活方式及常规药物干预的基础上,采用小檗碱老药新用观察盐酸小檗碱片对MAFLD的肠道微生态的影响。盐酸小檗碱片治疗组治疗8周后肠道定植抗力指标双歧杆菌与大肠埃希菌数值之比明显提高,粪便菌群结构明显优于常规药物对照组,推测小檗碱可通过调节肠道微生态失衡辅助减轻肝脏炎症。小檗碱治疗组肝功能指标(ALT、AST)及代谢组分TC、TG下降更显著,FPG及胰岛素抵抗指数明显改善,同小檗碱改善胰岛素抵抗、调节血糖血脂代谢、改善肝脏炎症的报道相符[5]。本研究结果支持小檗碱可调节肠道菌群,减轻炎症反应,改善胰岛素抵抗,调节糖脂等代谢,改善MAFLD的肝脏损伤,且无严重不良反应,耐受性及安全性好,对MAFLD的治疗起到"一箭多雕"的作用。从微生态肠道菌群着手,"从肠到肝"为临床综合治疗MAFLD带来了新的思路和视觉,但由于样本量小,有待进一步深入研究。

参考文献

[1] BUKMIR L,SMOKROVIĆ H,DIMINIĆ-LISICA I,et al.Non-alcoholic fatty liver disease[J].Acta Med Croatica,2015,69(4):305-310.

[2] 舒泳翔,吴鹏波,郭芳,等.非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(8):901-903.

[3] AQEL B,DIBAISE JK.Role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease[J].Nutr Clin Pract,2015,30(6):780-786.

[4] 成纯伟,徐可树.肠道微生态失衡与非酒精性脂肪性肝病[J].临床内科杂志,2015,32(5):300-302.

[5] PÉREZ-RUBIO KG,GONZÁLEZ-ORTIZ M,MARTÍNEZ-ABUNDIS E,et al.Effect of berberine administration on metabolic syndrome,insulin sensitivity,and insulin secretion[J].Metab Syndr Relat Disord,2013,11(5):366-369.

[6] 陈小青,王丽萍.黄连素在代谢综合征及相关疾病中的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(1):88-91.

[7] 曹毅,徐雷鸣,潘勤,等.黄连素灌胃对非酒精性脂肪性肝炎小鼠肠道菌群的影响[J].实用肝脏病杂志,2013,16(2):137-140.

[8] 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].临床肝胆病杂志,2010,26(2):120-124.

[9] 胡乐义,王巧民,姜彬言,等.肠易激综合征患者肠道菌群的变化及意义[J].安徽医科大学学报,2012,47(1):86-89.

[10] MARRA F,SVEGLIATI-BARONI G.Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis[J].J Hepatol,2018,68(2):280-295.

[11] FEDERICO A,DALLIO M,CAPRIO GG,et al.Gut microbiota and the liver[J].Minerva Gastroenterol Dietol,2017,63(4):385-398.

[12] 唐外姣,周本杰.肠道菌群失调——非酒精性脂肪肝病治疗新靶点[J].世界华人消化杂志,2017,25(22):2000-2006.

[13] BOURSIER J,MUELLER O,BARRET M,et al.The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota[J].Hepatology,2016,63(3):764-775.

[14] 陈默,王满才,倪睿,等.益生菌在非酒精性脂肪肝治疗中的作用[J].中华肝脏病杂志,2017,25(1):77-80.

[15] 唐小静,张压西.枯否细胞在非酒精性脂肪肝炎中的发病机制[J].安徽医药,2017,21(9):1583-1585.

[16] 池肇春.非酒精性脂肪性肝炎肝硬化发病机制研究进展与展望[J].实用肝脏病杂志,2018,21(2):166-169.

[17] 吴莹,徐维田.肠道微生态对非酒精性脂肪肝的影响[J].实用医学杂志,2016,32(5):849-851.

[18] ZHAO L,CANG Z,SUN H,et al.Berberine improves glucogenesis and lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease[J].BMC Endocr Disord.2017,17(1):13.

[19] 张园园,严君君,张培,等.黄连素调节肠道菌群减轻非酒精性脂肪性肝病肝脏炎症的实验研究[J].胃肠病学,2018,23(4):209-215.

(收稿日期:2019-01-14,修回日期:2019-03-22)

◇编读往来◇

《安徽医药》杂志要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当$P<0.05$(或$P<0.01$)时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的t检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的q检验等),统计量的具体值(如$t=2.26$,$\chi^2=4.48$,$F=8.89$等),应尽可能给出具体P值(如$P=0.032$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。