

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.09.016

益生菌治疗慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病患者的 临床疗效及对血氨和肠道菌群的影响

王 磊

(湖北省潜江市中心医院 433100)

摘 要:目的 探讨益生菌治疗对慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病患者临床疗效及对血氨和肠道菌群的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月该院收治的慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病患者 88 例,随机分为两组。对照组采用常规治疗方法,研究组在对照组的基础上运用益生菌治疗。比较两组患者治疗后的肝功能、治疗后体内血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、人层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(CⅣ)水平、治疗前后第 1、2、3 个月体内的血氨水平变化、治疗前后第 1、2、3 个月体内内毒素水平变化及临床治疗效果。**结果** 研究组患者的肝功能优于对照组($P<0.05$);研究组患者体内血清 HA、PCⅢ、LN、CⅣ水平均低于对照组($P<0.05$);治疗前两组患者体内的血氨水平变化差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组血氨水平均低于对照组($P<0.05$);治疗前两组患者体内的内毒素水平变化差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组患者体内内毒素水平均低于对照组($P<0.05$);研究组患者的临床疗效优于对照组($P<0.05$)。**结论** 益生菌治疗慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病的治疗效果较好,临床上可以推广应用。

关键词:益生菌; 慢性乙型肝炎; 肝性脑病; 血氨; 肠道菌群

中图法分类号:R575.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1211-04

The effect of probiotics on the clinical efficacy of patients with chronic hepatitis b cirrhosis and the effect of blood ammonia and intestinal flora on patients with hepatic encephalopathy

WANG Lei

(Central Hospital of Qianjiang, Qianjiang, Hubei 433100, China)

Abstract: Objective To explore the clinical effect of probiotics on patients with chronic hepatitis b cirrhosis with subclinical hepatic encephalopathy and its effect on serum ammonia and intestinal flora. **Methods** A total of 88 patients with chronic hepatitis b cirrhosis with subclinical hepatic encephalopathy admitted to our hospital from Jan 2017 to Mar 2018 were selected and randomly divided into two groups. The control group was treated with conventional treatment methods and the study group was treated with probiotics on the basis of the control group. Comparison of two groups after treatment in patients with liver function, serum hyaluronic acid (HA) in the body after treatment, type Ⅲ collagen(PCⅢ), human laminin (LN), type Ⅳ collagen (CⅣ) levels, before and after treatment 1 months, 2 months, 3 months of blood ammonia levels in the body change, before and after treatment 1 months, 2 months, 3 months of body endotoxin level changes and clinical therapeutic effect. **Results** The liver function of the study group was better than that of the control group ($P<0.05$). The serum levels of HA, PCⅢ, LN and CⅣ in the study group were all lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in serum ammonia level between the two groups before treatment ($P>0.05$), and the average serum ammonia level in the study group was lower than that in the control group after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in endotoxin level between the two groups before treatment ($P>0.05$), and endotoxin level in the study group was lower than that of the control group after treatment ($P<0.05$). The clinical treatment effect of the study group was better than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Probiotics are more effective in the treatment of chronic hepatitis b cirrhosis with subclinical hepatic encephalopathy.

Key words: probiotics; chronic hepatitis b; hepatic encephalopathy; blood ammonia; intestinal flora

肝性脑病发病的原因是由于患者的肝功能发生了衰竭,以代谢紊乱症状为基础,同时排除其他疾病

诱发的神经系统紊乱症状^[1]。患者的症状一般表现为肌张力增高、意识障碍、行为失常、精神失常等,严

重时可导致患者昏迷。引发肝性脑病最关键的因素是血氨过高,因此,有效地降低血氨水平,抑制肠道吸收过多的氨,加快血氨的新陈代谢是治疗肝性脑病的有效措施。益生菌类药物可以有效地降低血氨水平,提高治疗效果,改善患者的肝功能。益生菌还可以作为调节肠道菌群的微生态制剂,从而阻止小肠内细菌的繁殖生长,进而降低患者体内的内毒素水平^[2]。益生菌对保证患者的身体健康和改善患者的生理功能有很大的作用,它含有很多对身体有益的特定活菌制剂,通过对患者的肠道黏膜表面进行改善来保持微生物菌群的生态平衡^[3]。益生菌属于人体的正常菌群,可以调节人体内的菌群保持平衡,不会对人体造成伤害。本院在慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病的治疗过程中,运用益生菌进行治疗,取得了很好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月本院收治的慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病患者 88 例,随机分为两组。对照组 44 例,男 27 例、女 17 例,年龄 20~68 岁,平均(45.1±4.7)岁;研究组 44 例,男 31 例、女 13 例,年龄 22~70 岁,平均(45.5±4.5)岁。纳入标准:参照《慢性乙型肝炎防治指南》,两组均确诊为慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病患者,两组患者均知情同意本研究。排除标准:(1)有精神疾病的患者;(2)有心理障碍的患者;(3)近期内服用过镇静剂的患者;(4)近期发生消化道出血的患者;(5)合并有其他严重的心脑疾病的患者;(6)无法有效配合的患者。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 对照组治疗方法 进行抗感染、肝功能调节、胃酸抑制、维持水电解质平衡等常规的治疗,同时进行止血、补充支链氨基酸、限制蛋白摄入、护肝降酶等基础性治疗^[4]。

1.2.2 研究组治疗方法 研究组在对照组的基础上运用益生菌进行治疗,让患者口服益生菌制剂,比如:肠球菌三联活菌胶囊、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌等,3 粒/次,每天 2 次,疗程为 1 个月^[5]。

1.3 观察指标 (1)比较两组患者治疗后的肝功能,主要从丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(STB)、血清总胆汁酸(TBA)、胆碱酯酶(CHE)几个方面进行比较;(2)比较两组患者治疗后体内血清中透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、人层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(CⅣ)水平;(3)比较两组患者治疗前后第 1、2、3 个月体内的血氨水平变化;(4)比较两组患者治疗前后第 1、2、3 个月体内内毒素水平变化;(5)比较两组患者的临床治疗效果,血氨水平保持正常,神志清楚为显效;患者体内的血氨水平还处于异常水平,昏迷状态有所好转为有效;患者神志不清楚,病情甚至恶化,在治疗期间发生死亡为无效。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行分析,计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后的肝功能比较 研究组患者的肝功能优于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗后体内血清中 HA、PCⅢ、LN、CⅣ水平比较 研究组患者体内血清中的 HA、PCⅢ、LN、CⅣ水平均低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者治疗后的肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	ALT(U/L)	STB(μ mol/L)	TBA(μ mol/L)	CHE(U/L)
对照组	44	治疗前	116.8±45.1	93.2±43.4	70.1±14.5	1 567.2±488.3
		治疗后	110.3±37.1 ^a	88.4±38.5 ^a	62.3±17.8 ^a	1 534.3±478.2 ^a
研究组	44	治疗前	117.1±45.6	92.3±44.3	71.9±14.8	1 562.9±484.2
		治疗后	96.2±31.4 ^{ab}	73.5±26.7 ^{ab}	53.7±13.3 ^{ab}	1 432.4±466.5 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$

表 2 两组患者治疗后体内血清中 HA、PCⅢ、LN、CⅣ水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	时间	HA	PCⅢ	LN	CⅣ
对照组	44	治疗前	276.2±205.3	293.4±133.2	162.4±16.3	256.3±128.4
		治疗后	267.5±200.3 ^a	287.6±125.3 ^a	152.3±15.5 ^a	254.2±123.5 ^a
研究组	44	治疗前	277.1±205.6	292.5±134.4	164.1±15.7	156.5±127.3
		治疗后	234.5±200.7 ^{ab}	276.1±127.4 ^{ab}	148.6±12.9 ^{ab}	246.3±119.1 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后的血氨水平比较 治疗前两组患者体内的血氨水平变化差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组患者体内的血氨水平均低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后内毒素水平比较 治疗前两组患者体内内毒素水平变化差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组患者体内内毒素水平均低于对照组($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者的临床疗效比较 研究组患者的临床治疗效果优于对照组($P<0.05$),见表 5。

表 3 两组患者治疗前后的血氨水平变化比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月
对照组	44	87.2±37.3	47.4±19.7	37.8±15.5	28.2±11.3
研究组	44	87.4±37.2	43.7±18.2	29.5±13.8	25.5±8.8
<i>t</i>		1.012	11.378	14.356	11.332
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组患者治疗前后内毒素水平变化比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月
对照组	44	214.5±147.3	189.5±145.5	178.5±135.8	167.1±127.4
研究组	44	214.3±147.5	173.3±134.1	166.6±129.7	158.6±118.4
<i>t</i>		1.111	15.434	14.215	11.567
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 5 两组患者的临床治疗效果比较

组别	<i>n</i>	显效[<i>n</i> (%)]	有效[<i>n</i> (%)]	无效[<i>n</i> (%)]	有效率(%)
对照组	44	17(38.6)	18(40.9)	9(20.5)	79.5
研究组	44	24(54.5)	19(43.1)	1(2.3)	97.6
χ^2		5.331	4.256	6.223	7.215
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

益生菌可使人体肠道内的菌群保持平衡状态,是一种活的对人体有益的微生物制剂,它主要通过提高肠道局部的细胞免疫力来对肠道进行保护^[6]。本研究结果表明,研究组患者的临床治疗效果优于对照组($P<0.05$),说明益生菌可以有效地提高治疗效果,提高患者的生活质量与生存质量。

肝硬化患者因为肝脏功能受到了严重的损害,所以非常容易发生肝性脑病。肝硬化患者肠道内的菌群生态平衡遭到了破坏,从而使得保护肠道的屏障被打破,进而使氨、内毒素等肠源性毒性物质趁机进入人体。因为降低了肝细胞的清除能力,所以很容易导致血氨、内毒素血症过高,从而导致患者发生肝性脑病。

肠道菌群失去平衡与患者的肝脏疾病有很大的关系^[7]。健康人体肠道内的菌群主要是需氧菌与厌氧菌,正常菌群主要有肠球菌、大肠杆菌、乳杆菌、类杆菌等,也于少数的其他菌群,比如白色念珠菌、变形杆菌、副大肠杆菌等。只有这两组菌群保持生态平衡,才不会对肠道造成损害^[8]。内毒素的产生主要与肠道菌群比例失调有关,内毒素持续的升高会造成很多器官功能衰竭、加重肝病、全身炎症反应综合征和脓毒血症等^[9]。发生慢性肝病患者免疫力会逐渐降

低、肠道菌群失调、营养不良、食欲下降等,而发生肝硬化后,患者的胃肠功能会有所下降、肠道黏膜受到损伤、内毒素水平升高、门脉血压过高、肠黏膜水肿等,进而使患者的胃肠道功能发生紊乱,患者出现便秘、恶心、腹胀、食欲下降、腹泻等,严重降低了患者的生活质量。发生肝性脑病与内毒素、血氨水平的升高有必不可少的联系,引发肠道菌群失调原因之一也是内毒素水平的升高^[10]。因此,避免发生肝性脑病,首先要降低血氨与内毒素水平,从而避免发生消化道出血。之后就需要恢复胃肠功能正常,保持肠道菌群生态平衡。益生菌制剂可以有效地分泌对身体有益的活性物质,进而在肠道内消灭其他有害的细菌,从而抑制细菌的生长繁殖。本研究结果表明,治疗前两组患者体内的血氨水平变化差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组患者体内的血氨水平均低于对照组($P<0.05$),这就证明在常规的基础上运用益生菌,可有效地降低血氨水平,进而降低发生肝性脑病的概率。

目前在临床上运用比较广泛的菌类有合生元、益生元、益生菌。合生元中既有益生菌又有益生元,它能刺激益生菌快速生长繁殖,使益生菌发挥它最大的作用,并且使药效增长^[11]。益生元可以通过改变细菌的生长环境而加快益生菌的生长繁殖速度,它不会直接通过人体被吸收,而是通过合成中药类药物来让人体吸收。益生菌是一种生理活性细菌,患者通过口服,可以促进患者的肠胃功能恢复,调节肠道中的菌群生态平衡,临床上运用比较多的益生菌有枯草杆菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌等。运用益生菌可以有效地降低患者体内血清 HA、PCⅢ、LN、CⅣ水平,进而保护胃肠功能,预防肝性脑病的发生。本研究结果表明,研究组患者体内血清 HA、PCⅢ、LN、CⅣ水平均低于对照组($P<0.05$)。

肠道内菌群生态是人体最复杂、最大的微生态系统,其中的细菌数量非常多,菌种有 400 多种,肠道内的这些菌群是互利共生的关系,一同完成人体内营养的消化、吸收与合成。健康人体内的菌群始终维持在平衡状态,健康人的肠道黏膜有很好的免疫功能。一旦人体内的菌群生态平衡遭到破坏,人体内的内毒素水平就会增高,进而引发患者发生肝性脑病。因此,降低内毒素的水平对预防肝性脑病的发生有很重要的作用。本研究结果表明,治疗前两组患者体内内毒素水平变化差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组患者体内内毒素水平均低于对照组($P<0.05$),这说明运用益生菌可以有效地降低内毒素水平,改善患者的肠道功能。

发生肝性脑病的患者一般都会有肠道菌群失衡的症状、肠黏膜屏障受到严重的损伤、胃肠功能发生紊乱、肝功能降低、肠功能紊乱、血氨和内毒素水平升高。益生菌可以显著恢复胃肠功能、稳定菌群、促进

肠上皮细胞快速生长繁殖,恢复肠黏膜保护功能,提高肝功能。本研究结果表明,研究组患者的肝功能优于对照组($P<0.05$),这说明益生菌在提高患者的肝功能方面发挥了非常重要的作用。

很多研究结果表明,益生菌有很多优点:(1)可以有效地为人体提供有益菌,维持肠道菌群生态平衡。(2)通过调节肠道菌群生态平衡,加快患者胃肠功能的恢复,降低患者体内的血氨及内毒素水平^[12]。(3)消灭对人体有害的细菌,从而有效减少有害细菌产生血氨。(4)维持肠道正常 pH 值,进而降低血氨及内毒素水平,预防肝性脑病的发生。此外,益生菌可以为人体提供微量元素与维生素,通过加快体内蛋白质、脂肪、糖的分解代谢,使人体更容易吸收利用营养物质;同时增强患者的身体免疫力,改善肝脏功能,加快肠胃蠕动。

有学者认为,如果显性肝性脑病得不到及时的治疗,则很容易演变成肝性脑病。研究发现,运用益生菌对显性肝性脑病患者进行治疗,可以有效地降低发生肝性脑病的概率。这就提示患者如果发生了显性肝性脑病,就要及时去医院接受治疗,以免错过最佳的治疗时间,导致肝性脑病的发生,从而提高治疗的效果,保证患者的生活质量。

综上所述,慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病的治疗过程当中,益生菌的治疗效果更好,临床上应进一步推广应用。

参考文献

- [1] THOMSEN K L, MACNAUGHTAN J, TRITTO G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade 1 and minimal hepatic encephalopathy[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146076.
- [2] 李劲松, 陈继军, 朱涛, 等. 俯卧位无创通气联合纳洛酮救治 COPD 并呼吸衰竭的疗效观察[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(3): 65-68.

- [3] ADAMO K B, WILSON S L, FERRARO Z M, et al. Appetite sensations, appetite signaling proteins, and glucose in obese adolescents with subclinical binge eating disorder [J]. Canadian J Diabet, 2017, 2014(3): 312826.
- [4] 王雷, 李成安. 幽门螺杆菌感染对鹿城区高氨血症和肝性脑病发病的影响分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 3(2): 150-152.
- [5] 王威巍, 张宇, 尤楠, 等. 粪便细菌移植对肝性脑病大鼠肝功能及血氨的影响[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(13): 1321-1326.
- [6] FERRO J M, VIANA P, SANTOS P. Management of neurologic manifestations in patients with liver disease [J]. Curr Treat Options Neurol, 2016, 18(8): 1-17.
- [7] 李颖, 欧梦党, 龙凤娇, 等. 以循证为导向的预见性干预措施对轻微型肝性脑病患者肝功能及治疗依从性的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(16): 2792-2795.
- [8] DE M L, GROPELLI G, CORTI R, et al. Disabling portosystemic encephalopathy in a non-cirrhotic patient: Successful endovascular treatment of a giant inferior mesenteric-caval shunt via the left internal iliac vein[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(47): 8426-8431.
- [9] 聂军, 袁晓梅, 罗会平. 门冬氨酸鸟氨酸联合结肠透析治疗肝性脑病的疗效分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 6(3): 335-335.
- [10] MCGANN M, GROSSMAN E E, TAKESUE R K, et al. Arrival and expansion of the invasive foraminifera Trochammina hadai Uchio in Padilla Bay, Washington [J]. Northwest Sci, 2016, 86(1): 9-26.
- [11] 谢能文, 炉军, 何金秋, 等. HBV-ACLF 肝性脑病患者 IL-6、IL-10、TNF- α 水平表达及意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(9): 1268-1271.
- [12] 周治明, 赵建农, 王康程, 等. 基于脑皮层厚度分析在肝性脑病结构改变的研究[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(2): 171-175.

(收稿日期: 2018-09-13 修回日期: 2018-12-25)

(上接第 1210 页)

- cultured human blastocysts: an evaluation of two freezing strategies[J]. Hum Reprod, 2005(20): 2939-2945.
- [12] 刘艳丽, 李君芳, 张玉超, 等. 冻融胚胎移植周期临床结局的影响因素[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(4): 434-438.
- [13] SHAW-JACKSON C, BERTRAND E, BECKER B, et al. Vitricification of blastocysts derived from fair to poor quality cleavage stage embryos can produce high pregnancy rates after warming[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(8): 1035-1042.
- [14] DE VOS A, VAN LANDUYT L, SANTOS-RIBEIRO S A, et al. Cumulative live birth rates after fresh and vitrified cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in the first treatment cycle[J]. Human Rep, 2016, 31

(11): 2442-2449.

- [15] 李楠, 赵冰玲, 唐妮, 等. 低级别胚胎囊胚培养及临床结局的研究[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5): 802-804.
- [16] 唐永梅, 韦立红, 韦继红, 等. 选择性囊胚培养和移植的临床应用和效果分析[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(18): 2958-2960.
- [17] ZHU D D, ZHANG J J, CAO S R, et al. Vitricified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles—time for a new embryo transfer strategy? [J]. Fertil Steril, 2011, 95(5): 1691-1695.
- [18] 黄国宁, 孙海翔. 体外受精-胚胎移植实验室技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 279-280.

(收稿日期: 2018-09-20 修回日期: 2018-12-29)