

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.02.12

乳果糖对 NASH 患者肝纤维化指标和血清炎性因子水平的影响

钱文杰

(乐清市第二人民医院 消化内科,浙江 乐清 325608)

摘要:[目的]探讨乳果糖对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者肝纤维化指标和血清炎性因子水平的影响。[方法]选取消化科门诊收治的 NASH 患者 78 例,随机分为对照组和治疗组。2 组患者予以调整饮食,适当体育锻炼及多烯磷脂酰胆碱胶囊 456 mg/次,3 次/d。治疗组患者在此基础上加用乳果糖口服液 10 ml,2~3 次/d,根据大便频率调整用量使保持大便 1~2 次/d,连用 6 周。检测 2 组患者治疗前后肝功能、肝纤维化指标和血清白介素(IL)-10 和 IL-18 水平的变化。[结果]治疗 6 周后,2 组患者 ALT、 γ -GT、HA 和 LN 水平较前明显下降($P<0.05$ 、 $P<0.01$),且治疗组下降幅度较对照组更明显($P<0.05$);2 组患者血清 IL-10 水平较前明显上升,IL-18 水平较前明显下降($P<0.05$ 、 $P<0.01$),且治疗组改善幅度较对照组更明显。[结论]乳果糖辅助治疗 NASH 具有良好的疗效,能降低肝功能和肝纤维化指标,促进患者肝功能的恢复,抑制肝纤维组织的增生;并能升高血清 IL-10 水平,降低血清 IL-18 水平,从而纠正促炎性因子与抗炎性因子比例失调。

关键词:非酒精性脂肪性肝炎;乳果糖;肝功能;肝纤维化;炎性因子

中图分类号:R575.1

文献标志码:B

文章编号:1671-038X(2016)02-0126-03

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是消化科门诊较常见的慢性代谢性疾病,病情可逐渐进展为肝纤维化、肝硬化和肝癌,需积极干预^[1]。NASH 的发病机制至今尚未明确,近年来越来越多的研究发现炎性因子水平异常,尤其是促炎性因子与抗炎性因子比例失调在其发病中起着关键与核心作用^[2-3]。乳果糖是一种人工合成的双糖,其辅助治疗 NASH 疗效较显著,但其对患者血清炎性因子水平的调节作用国内外报道较少^[4]。本研究观察了乳果糖对 NASH 患者肝功能、肝纤维化指标和血清炎性因子白介素(IL)-10、IL-18 水平的影响,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月~2014 年 6 月在我院消化科门诊治疗的 NASH 患者 78 例。纳入标准:①符合 2010

年制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(修订稿)》中的诊断标准^[5];②丙氨酸转氨酶(ALT) <100 U/L。排除标准:①酒精性、病毒性、药物性和自身免疫性肝炎等原因引起的慢性肝病及免疫风湿、炎症感染性疾病;②治疗前 2 个月使用过降脂药、酸奶、抗生素、益生菌等药物。采用随机数字表分为治疗组和对照组各 39 例。2 组性别、年龄、体质量指数(BMI)和病程等情况比较差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

1.2 方法

2 组患者均予以调整饮食、适当体育锻炼及多烯磷脂酰胆碱胶囊 456 mg/次,3 次/d。治疗组患者在此基础上加用乳果糖口服液 10 ml,2~3 次/d,根据大便频率调整用量使保持大便 1~2 次/d,连用 6 周。检测 2 组患者治疗前后肝功能、肝纤维化指标和血清 IL-10 和 IL-18 水平的变化。

表 1 2 组患者的基线情况的比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	性别		年龄/岁	BMI/(kg·m ²)	病程/年
		男	女			
治疗组	39	25	14	39.7 $\pm$ 4.7	28.1 $\pm$ 2.7	5.2 $\pm$ 0.8
对照组	39	27	12	40.2 $\pm$ 4.5	27.7 $\pm$ 2.3	4.9 $\pm$ 0.9

1.3 观察指标

采用日本日立公司 7170 A 型全自动生化分析

仪测定肝功能指标 ALT 和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT);采用放射免疫法(试剂盒由上海海军医学研究所提供)测定血清肝纤维化指标透明质酸(HA)和层黏蛋白(LN);采用放射免疫法(试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供)测定血清 IL-10 水平;采用酶联免疫吸附法(试剂盒由深圳晶美生物

收稿日期:2015-07-25

基金项目:浙江省乐清市科技计划项目(No:2015XM203)

作者简介:钱文杰,本科,副主任医师,从事消化内科工作

通讯作者:钱文杰,E-mail:leqingqianwj@126.com

工程有限公司提供)测定血清 IL-18 水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能与肝纤维化指标比较

2 组患者治疗前 ALT、 γ -GT、HA 和 LN 水平比较,差异无统计学意义。治疗 6 周后,2 组患者 ALT、 γ -GT、HA 和 LN 水平较前明显下降 ($P <$

0.05、 $P < 0.01$),且治疗组下降幅度较对照组更明显 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 血清 IL-10 和 IL-18 水平比较

2 组患者治疗前血清 IL-10 和 IL-18 水平比较差异无统计学意义。治疗 6 周后,2 组患者血清 IL-10 水平较前明显上升,IL-18 水平较前明显下降 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$),且治疗组改善幅度较对照组更明显 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后肝功能与肝纤维化指标比较

组别		例数	ALT/(U · L ⁻¹)	GGT/(U · L ⁻¹)	HA/(μg · L ⁻¹)	LN/(μg · L ⁻¹)
对照组	治疗前	39	77.16 ± 15.35	70.46 ± 15.38	84.65 ± 17.42	86.74 ± 18.67
	治疗后	39	58.36 ± 14.05 ¹⁾	56.39 ± 12.49 ¹⁾	74.58 ± 14.27 ¹⁾	77.25 ± 16.04 ¹⁾
治疗组	治疗前	39	76.84 ± 16.17	69.12 ± 16.12	83.47 ± 18.62	87.42 ± 19.21
	治疗后	39	49.62 ± 10.24 ²⁾³⁾	47.42 ± 9.63 ²⁾³⁾	67.16 ± 15.35 ²⁾³⁾	70.57 ± 14.69 ²⁾³⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 、²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者血清 IL-10 和 IL-18 水平比较

pg/ml, $\bar{x} \pm s$

组别		例数	IL-10	IL-18
对照组	治疗前	39	19.57±4.92	62.74±13.96
	治疗后	39	23.12±5.21 ¹⁾	56.15±13.24 ¹⁾
治疗组	治疗前	39	19.42±4.69	63.04±15.27
	治疗后	39	28.75±6.12 ²⁾³⁾	48.85±11.05 ²⁾³⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 、²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来研究发现 NASH 患者因肠-肝轴功能调节功能紊乱,肠道固有菌群发生失调,肠道内革兰氏阴性菌的大量生长繁殖,产生大量内毒素超过自身的清除能力,形成内毒素血症,这不仅直接损害肝细胞功能,加重肝纤维化程度,而且导致肠黏膜结构破坏,引起其通透性上升,加重肠源性内毒素血症及肠黏膜局部炎症反应,促进促炎性因子的分泌和拮抗抗炎性因子的释放,引起促炎性因子与抗炎性因子比例失调,加重患者的病情^[6-7]。IL-10 主要由 Th2 淋巴细胞和单核-巨噬细胞分泌的抗炎性因子,可直接或间接抑制促炎性因子的分泌及释放起抗炎作用^[8]。IL-18 主要由巨噬样细胞分泌的促炎性因子,可诱导使脂多糖作用的血细胞分泌大量炎性递质,引起肝细胞局部炎症加快其凋亡和坏死^[9]。因此,调节体内促炎性因子与抗炎性因子比例失调,减轻肠黏膜局部炎症反应是治疗 NASH 的新途径。

乳果糖口服后以原型的双糖形式到达结肠,在肠道细菌分解作用下为乳酸和醋酸,导致肠道内 pH 值下降,使得肠腔酸化,有利于减少氨和内毒素生成;具有缓泻效应,刺激结肠蠕动,促进内毒素排泄;通过促进有益菌的繁殖,调节肠道菌群,重建肠道菌群生物屏障,修复肠黏膜屏障功能^[4,10]。杨林辉等^[11]研究发现乳果糖辅助治疗 NASH 的疗效显著,能改善肠黏膜通透性,减轻肠源性内毒素血症。本研究发现治疗 6 周后,治疗组 ALT、 γ -GT、HA 和 LN 水平下降幅度较对照组更明显。提示乳果糖辅助治疗 NASH 能降低肝功能和肝纤维化指标,促进患者肝功能的恢复,抑制肝纤维组织的增生。同时研究发现治疗 6 周后,治疗组血清 IL-10 上升幅度及 IL-18 水平下降幅度较对照组更明显。提示乳果糖辅助治疗 NASH 可升高血清 IL-10 水平,降低血清 IL-18 水平,从而纠正促炎性因子与抗炎性因子比例失调。

总之,乳果糖辅助治疗 NASH 具有良好的疗效,能降低肝功能和肝纤维化指标,促进患者肝功能的恢复,抑制肝纤维组织的增生;并能升高血清 IL-10 水平,降低血清 IL-18 水平,从而纠正促炎性因子与抗炎性因子比例失调,值得临床应用。

参考文献

- [1] KIM N H, PARK J, KIM S H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population[J]. Heart, 2014, 100:938-943.

(下转第 130 页)

碍,有临床较好的疗效,且无不良反应,依从性较好,方法安全方便,值得临床推广。

参考文献

- [1] 黄廷庭,杨拔贤,安友仲,等.腹部外科学手术并发症[M].北京:人民卫生出版社,2000:245—250.
- [2] 中华医学会.临床诊疗指南-外科学分册[M].北京:人民出版社,2006:138—142.
- [3] KEHLET H. Postoperative ileus[J]. Gut, 2000, 47:85—85.
- [4] 张启荣,李莉,陈德森,等.厚朴、枳实、大黄、陈皮对兔离体胃底平滑肌运动的影响[J].中国中医药科技,2008,15(4):279—280.
- [5] 黄修海,张登科,毕超,等.冰片、芒硝外敷配合综合疗法治疗急性重症胰腺炎临床观察[J].中国实用内科杂志,2001,21(10):631—631.
- [6] 王丹丹,刘盛泉,陈英杰,等.紫丁香有效成分的研究[J].药学学报,1982,17(12):951—951.
- [7] 魏兰福,邹百仓,魏睦新.莪术对实验性功能性消化不良大鼠胃排空的影响[J].南京医科大学学报,2003,23(4):450—452.
- [8] 王双侠,魏雅冬,戴明.离子导入对降钙素经皮促渗作用的研究[J].价值工程,2011,19(3):290—290.
- [9] 刘满君,葛建立,贾利辉,等.足三里贴膏对腹部术后胃肠肽类激素影响及临床疗效研究[J].四川中医,2008,26(6):105—107.

(上接第127页)

- [2] THUY S, LADURNER R, VOLYNETS V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake[J]. J Nutr, 2008, 138:1452—1455.
- [3] NAVAB M, GHARAVI N, WATSON A D. Inflammation and metabolic disorders[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2008, 11:459—464.
- [4] 徐正婕,范建高,王国良,等.乳果糖对大鼠非酒精性脂肪性肝炎模型形成的影响[J].中华消化杂志,2003,23(2):97—100.
- [5] 中华医学会肝病学分会脂肪肝与酒精肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2010,18(3):163—166.
- [6] LORIA P, ADINOLFI L E, BELLENTANI S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver AISF Expert Committee[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42:272—282.
- [7] ESPOSITO E, IACONO A, BIANCO G, et al. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats[J]. Nutrition, 2009, 139:905—911.
- [8] 赵燕萍,刘军.非酒精性肝脏疾病 IL-6、IL-10 测定及其临床意义[J].临床消化病杂志,2005,17(5):217—219.
- [9] FELIPO V, URIOS A, MONTESINOS E, et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 2012, 27:51—58.
- [10] 季晓军,王伟军.乳果糖对乙肝后肝硬化患者肝功能炎症及肠道通透性水平的影响[J].实用药物与临床,2014,17(9):1158—1161.
- [11] 杨林辉,刘国栋,谭朝霞,等.乳果糖降低非酒精性脂肪性肝炎患者肠道通透性及血清内毒素水平[J].胃肠病学和肝病学杂志,2012,21(6):564—566,569.