

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.02.03

酒精性肝病肠道菌群重建治疗慢性腹泻的价值分析

江必武, 时昭红, 张江春, 杨林, 舒磊, 石拓, 余琼

(武汉市中西医结合医院 武汉市第一医院 消化内科, 湖北 武汉 430022)

摘要:[目的]:探讨酒精性肝病肠道菌群重建治疗慢性腹泻的价值。[方法]采用前瞻性研究方法,选择 2015 年 3 月~2015 年 8 月在我院诊治的酒精性肝病伴慢性腹泻患者 90 例,根据信封随机抽签原则分为治疗组 50 例与对照组 40 例,对照组服用蒙脱石散治疗,治疗组接受双歧杆菌四联活菌片联合谷氨酰胺颗粒治疗,2 组都以 2 周为 1 个疗程,治疗观察 1 个疗程。[结果]从总有效率方面分析,治疗组和对照组分别是 96.0%与 77.5%,治疗组显著高于对照组($P<0.05$)。对照组治疗前后的大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸菌与肠球菌含量比较差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗组治疗后的双歧杆菌、乳酸菌含量明显增加,而大肠杆菌、肠球菌含量明显降低,两两比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组与对照组治疗后的血清 ALT 与 AST 值都明显低于治疗前($P<0.05$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组与对照组治疗后的血清 TNF- α 含量分别为(43.14 ± 19.55)ng/ml 和(65.25 ± 20.81)ng/ml,明显低于治疗前的(92.94 ± 15.39)ng/ml 和(92.81 ± 16.11)ng/ml($P<0.05$),且治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。[结论]酒精性肝病肠道菌群重建治疗慢性腹泻能提高粪便中双歧杆菌和乳酸杆菌含量,改善患者的肝功能,促进临床疗效的提高,其作用机制可能与调节炎性因子的表达有关。

关键词:酒精性肝病;肠道菌群;慢性腹泻;炎性因子;双歧杆菌

中图分类号:R575

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)02-0089-05

Analysis of the value of intestinal flora reconstruction in the treatment of alcoholic liver disease with chronic diarrhea

JIANG Bi-wu, SHI Zhao-hong, ZHANG Jiang-chun, YANG Lin, SHU Lei, SHI Tuo, YU Qiong

(Department of Gastroenterology, Integrative Medicine Hospital of Wuhan(Wuhan First Hospital), Wuhan 430022, China)

Corresponding author: SHI Zhao-hong, E-mail: shizh4203@163.com

Abstract:[Objective]: To explore the values of intestinal flora reconstruction in the treatment of alcoholic liver disease with chronic diarrhea. [Methods] A prospective study was conducted. From March 2015 to August 2015, 90 alcoholic liver disease with chronic diarrhea patients were selected in our hospital for treatment. All the patients were equally randomized into treatment group of 50 patients and control group of 40 patients according to the envelope principles. The control group was treated with Smecta treatment, while the treatment group received Bifidobacterium Tetravaccine tablets combined with glutamine granules treatment. Two weeks were a course of treatment, and the treatment cycles were 2 courses. [Results] The total effective rate of the treatment group and the control group were 96.0% and 77.5%, respectively, which was significantly higher in the treatment group than that of the control group($P<0.05$). The Escherichia coli, Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus contents in the control group were insignificantly different compared before and after the treatment($P>0.05$), while the Bifidobacterium, Lactobacillus contents were significantly increased after treatment in treatment group, the Escherichia coli and Enterococcus contents were significantly decreased($P<0.05$). The serum ALT and AST values in the treatment group and control group after treatment were significantly lower than before treatment($P<0.05$),

收稿日期:2016-09-13

基金项目:2015-2016 年度湖北省卫生计生指导项目(No:WJ2015Z061)

作者简介:江必武,男,汉,湖北蕲春人,硕士,副主任医师,研究方向:肝硬化

通讯作者:时昭红, E-mail: shizh4203@163.com

there was no significant difference compared between the groups ($P > 0.05$). The serum TNF- α levels in the treatment group and control group after treatment were (43.14 ± 19.55) ng/ml and (65.25 ± 20.81) ng/ml, which were significantly lower than those before treatment of (92.94 ± 15.39) ng/ml and (92.81 ± 16.11) ng/ml ($P < 0.05$), and the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). [Conclusion] The intestinal flora reconstruction in the treatment of alcoholic liver disease with chronic diarrhea can improve Bifidobacterium, Lactobacillus content, improve liver function of patients, and improve the clinical curative effect. Its mechanism may be related to regulating the expression of inflammatory cytokines.

Key words: alcoholic liver disease; intestinal flora; chronic diarrhea; inflammatory factors; Bacillus

酒精性肝病属于肝脏疾病的一种,引起该病症的主要原因是长时间大量的饮酒,肠道菌群失调在慢性肝病患者身上均有体现,只是程度的差别,相较于正常的菌群表现为降低了双歧杆菌、乳杆菌等的数量,但是革兰阴性菌等机会致病菌的数量增长速度较快,同时毒素也会在该病菌死亡后释放出,出现腹胀、腹泻、腹鸣等症状,形成慢性腹泻^[1-2]。并且因为肝脏和肠道具有特殊的结构,肠道的血流要想进入体循环,需要通过门脉系统,这样才能进入肝脏,肠道血液被肝脏首先接收进入门脉系统,这样,肝脏与胃肠道就会有更加紧密的关系,这种联系表现在功能和结构上^[3-4]。因为患有慢性肝病时会降低肝脏 Kupffer 细胞的代谢,也会降低清除脂多糖的能力,使得肠道功能出现严重的问题,进而重新加重肝脏的问题^[5]。当前研究也发现酒精性肝病都会出现肠道菌群失调,只是程度不同,肝损害越严重肠道菌群失调情况就会越严重,从而使得肝病更为恶化^[6-7]。肠道菌群重建能抑制肠源性内毒素血症的产生,对保肝有积极的作用,达到治疗菌群失调引起

的腹泻的目的^[8-10]。该研究对酒精性肝病同时出现慢性腹泻患者肠道菌群的特征进行观察,探索应用重建肠道菌群修复肠黏膜屏障而发挥治疗腹泻、促进肝功能恢复的作用,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性研究方法,选择 2015 年 3 月~2015 年 8 月在我院诊治的酒精性肝病伴慢性腹泻患者 90 例。纳入标准:所选病例都符合中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精肝病学组 2006 年修订的《酒精性肝病诊疗指南》的酒精性肝病诊断标准;临床表现为腹泻症状,实验室检查及病原学检查确诊为慢性腹泻。本研究获医院伦理委员会审查通过,患者进入研究前均签署知情同意书。排除标准:噬肝病毒感染性及肝硬化以药物性、免疫性、中毒性肝损伤;肠道器质性病变;恶性肿瘤患者;妊娠与哺乳期妇女。根据信封随机抽签原则,对照组与治疗组分别为 40 例和 50 例,2 组患者的具体情况见表 1,各参数差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 2 组一般资料比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	男/女	年龄/岁	酒龄/年	病程/月	体重指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
治疗组	50	30/20	53.11 ± 3.20	11.44 ± 3.92	5.30 ± 1.54	22.83 ± 2.95
对照组	40	24/16	53.01 ± 4.13	11.28 ± 4.10	5.29 ± 1.42	22.19 ± 3.10

1.2 方法

对照组:服用蒙脱石散治疗。治疗组:接受双歧杆菌四联活菌片(思连康,含长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌,活菌数不低于 1.0×10^7 CFU/粒)联合谷氨酰胺颗粒治疗。2 组都以 2 周为 1 个疗程,治疗观察 1 个疗程。

2 组都给予标准保肝治疗,给予复方甘草酸苷 160 mg、胸腺肽 80 mg、丹参 20 ml 静脉滴注,1 次/d。

1.3 观察指标

①肠道菌群的微生物学分析:所有患者在治疗

前后采用微生物学方法定量分析粪便中具有代表性的肠道菌群-大肠埃希菌、粪肠球菌、双歧杆菌和乳酸杆菌,结果以每克粪便湿重中菌落形成单位的对数值表示($\log \text{CFU/g}$),并进行 2 组肠道菌群菌落数比较。②疗效判定:在治疗后进行判定,显效:腹泻消失,每天 1~2 次成形软便;有效:泻次数减少,大便秘性状改善;无效:未达到上述标准甚或恶化。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。③肝功能与血清 TNF- α 指标:所有患者在治疗前后采取血液标本对血清 TNF- α 和血清 ALT、AST 的含量进行

检测,选择临床生化检测仪的型号为 OLYMPUS Au2700 型,由我院中心实验室进行检测。

1.4 统计学处理

应用软件 SPSS 14.00 对数据进行统计学分析,通过 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,自身治疗前后比较自身及组间选择 t 检验;而计数数据采用%或者频数表示,比较为 χ^2 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总有效率比较

经过判定,治疗组显效 40 例,有效 8 例,无效 2 例,总有效率分别为 96.0%。与对照组显效 20 例,有效 11 例,无效 9 例,总有效率分别为 77.5%,治

疗组显著高于对照组($P < 0.05$)。

2.2 肠道菌群变化比较

经过观察,对照组治疗前后的大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸菌与肠球菌含量比较差异无统计学意义,而治疗组治疗后的双歧杆菌、乳酸菌含量明显增加,而大肠杆菌、肠球菌含量明显降低,两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 肝功能变化比较

经过观察,治疗组与对照组治疗后的血清 ALT 与 AST 值都明显低于治疗前($P < 0.05$),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组治疗前后肠道菌群变化比较

log CFU/g, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	大肠杆菌		双歧杆菌		乳酸菌		肠球菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	7.25 ± 0.56	6.40 ± 0.45 ¹⁾	6.14 ± 0.22	7.98 ± 0.45 ¹⁾	3.00 ± 0.28	4.20 ± 0.45 ¹⁾	5.30 ± 0.45	3.87 ± 0.64 ¹⁾
对照组	40	7.21 ± 0.30	7.10 ± 0.53	6.22 ± 0.38	6.41 ± 0.35	3.02 ± 0.31	3.29 ± 0.61	5.20 ± 0.78	5.02 ± 0.52

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后肝功能变化比较

U/L, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	ALT		AST	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	77.30 ± 11.95	38.20 ± 6.30 ¹⁾	138.20 ± 20.65	65.20 ± 9.14 ¹⁾
对照组	40	78.10 ± 12.11	39.11 ± 5.20 ¹⁾	134.02 ± 19.63	67.10 ± 10.57 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 血清 TNF- α 含量变化比较

经过观察,治疗组与对照组治疗后的血清 TNF- α 含量分别为 (43.14 ± 19.55) ng/ml 和 (65.25 ± 20.81) ng/ml,都明显低于治疗前的 (92.94 ± 15.39) ng/ml 和 (92.81 ± 16.11) ng/ml ($P < 0.05$),且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

人类正常肠道菌群包括厌氧菌兼性、厌氧菌和需氧菌,从而形成机体内复杂的微生态系统^[11]。临床研究显示肝病的发生和发展与人体肠道微生态的变化密切相关,在病理状态下,肝脏和肠道微生态之间常相互影响,特别是肠道菌群失调在酒精性肝病发生发展中的作用越来越受到重视^[12]。临床研究显示肝病患者常发生慢性腹泻,最初的表现脂肪肝,严重会向酒精性肝炎、肝硬化等发展,对人民健康有严重的损伤^[13]。但是慢性腹泻患者会增加渗透性、损伤肠黏膜屏障,极有可能出现肠源性内毒素血症,内毒素对肝脏 Kupffer 细胞形成刺激,从而出

现 TNF- α ,在酒精性肝病的发病机制中起重要的作用^[14]。

益生菌属于特殊的微生物制剂,能够对宿主肠道菌群生态平衡起到调节和改善作用,发挥肠道菌群重建功能。现代研究表明双歧杆菌等益生菌治疗能提高肠道黏膜完整性以减轻消化道通透性,而乳酸菌治疗能降低试验鼠内毒素血症和酒精引起的肝损伤;且乳酸菌能够阻止肠黏膜屏障的崩溃,减少肠道细菌异位定植^[15-16]。本研究显示,从总有效率方面分析,治疗组和对照组分别是 96.0%与 77.5%,治疗组显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后的治疗组和对照组的血清 ALT 与 AST 值都明显低于治疗前($P < 0.05$),组间比较都无统计学意义,表明酒精性肝病肠道菌群重建能提高治疗疗效,改善患者的肝功能。

肠菌群失调是导致慢性腹泻的主要病因,正常情况下肠道内双歧杆菌等结合肠黏膜细胞形成天然的保护膜,这样就会使得条件致病菌不会对其造成

损伤^[17]。如果出现肠道菌群失调,可导致致病菌数量增多,从而使得肠黏膜屏障受损,进而使平滑肌收缩增强,导致腹泻的发生^[18]。相关研究表明益生菌制剂在多种病因引起的肝脏疾病具有治疗作用^[19]。本研究显示对照组治疗前后的大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸菌与肠球菌含量比较差异无统计学意义,而治疗组治疗后的双歧杆菌、乳酸菌含量明显增加,而大肠杆菌、肠球菌含量明显降低,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),也说明酒精性肝病肠道菌群重建直接作用是使粪便中双歧杆菌和乳酸杆菌等有益菌的数量增加。

当肠道菌群紊乱时,肠黏膜细胞之间紧密连接下降,可释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等一系列细胞炎性因子,对肝脏进行攻击^[20];此外 TNF- α 激活肠道内一氧化氮合成酶(iNOS),导致肠上皮细胞紧密连接松解,导致肠道炎性反应加重^[21]。且益生菌制剂可能通过调节氧化应激等途径产生治疗作用;也能通过其他的途径调节机体免疫系统功能^[22-23]。本研究显示治疗组与对照组治疗后的血清 TNF- α 含量分别为(43.14 ± 19.55) ng/ml 和(65.25 ± 20.81) ng/ml,都明显低于治疗前的(92.94 ± 15.39) ng/ml 和(92.81 ± 16.11) ng/ml($P < 0.05$),且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$),也说明酒精性肝病肠道菌群重建能调节炎症因子的表达,减少肠源性内毒素直接损害肝细胞的作用。

总之,酒精性肝病肠道菌群重建治疗慢性腹泻能提高粪便中双歧杆菌和乳酸杆菌含量,改善患者的肝功能,促进临床疗效的提高,其作用机制可能与调节炎症因子的表达有关。

参考文献

- [1] 郑锋玲, 骆欢欢. 肠道菌群与慢性肝损伤关系的研究进展[J]. 广东医学, 2015, 2(14):2269-2271.
- [2] 梁淑文, 王晓英, 屈昌民, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗与肠道菌群失调相关性研究[J]. 中国医药, 2016, 11(1):83-86.
- [3] Snider E J, Freedberg D E, Abrams J A. Potential Role of the Microbiome in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(8):2217-2225.
- [4] Koh J C, Loo W M, Goh K L, et al. Asian Consensus on the relationship between Obesity and Gastrointestinal and Liver Diseases[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 5(24):240-244.
- [5] 邱萍, 李相, 孔德松, 等. 酒精性肝病发病机制研究的新进展[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(2):160-163.
- [6] Schulz C, Schütte K, Kropf S, et al. RiMINI-the influence of rifaximin on minimal hepatic encephalopathy (MHE) and on the intestinal microbiome in patients with liver cirrhosis: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2016, 17(1):111-114.
- [7] Ling Q, Xu X, Wang B, et al. The Origin of New-Onset Diabetes After Liver Transplantation: Liver, Islets, or Gut? [J]. Transplantation, 2016, 100(4):808-813.
- [8] 刘慧, 朱文姬, 孙涛. 非酒精性脂肪性肝病肠道菌群变化及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国临床医生, 2014, 22(5):31-33.
- [9] 李琳, 李岩. 肠道菌群失调与功能性腹泻[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(7):723-726.
- [10] Castagnola E, Ruberto E, Guarino A. Gastrointestinal and liver infections in children undergoing antineoplastic chemotherapy in the years 2000[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(25):5853-5866.
- [11] Kuno T, Hirayama-Kurogi M, Ito S, et al. Effect of Intestinal Flora on Protein Expression of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in the Liver and Kidney of Germ-Free and Antibiotics-Treated Mice [J]. Mol Pharm, 2016, 13(8):2691-2701.
- [12] 陈丽娜, 沈丽, 王敏莉, 等. 益生菌对肠易激综合征和炎症性肠病的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(5):584-587.
- [13] Shin C M, Kim N, Kim Y S, et al. Impact of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy on Gut Microbiota in F344 Rats; Pilot Study[J]. Gut Liver, 2016, 7(27):8177-8181.
- [14] 臧月, 王生, 刘楠, 等. 肠道菌群失调介导酒精性肝病发生发展的机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(4):451-455.
- [15] Iqbal S, Quigley M. Progress in Our Understanding of the Gut Microbiome; Implications for the Clinician[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2016, 18(9):49-54.
- [16] Reid D T, McDonald B, Khalid T, et al. Unique microbial-derived volatile organic compounds in portal venous circulation in murine non-alcoholic fatty liver disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(7):1337-1344.
- [17] 刘志威, 王学群, 李甜甜. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化的临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(5):554-556.
- [18] Kedia S, Rampal R, Paul J, et al. Gut microbiome diversity in acute infective and chronic inflammatory gastrointestinal diseases in North India[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(7):660-671.
- [19] 郑啼婴, 李瑜元, 聂玉强, 等. 肠道菌群对非酒精性脂肪性肝病病变程度的影响[J]. 广州医科大学学报, 2016, 44(1):9-13.
- [20] 易宏淦, 臧梦雅, 吴志远, 等. 慢性肠道炎症促进肝癌的发展[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 22(5):1-4.

炙甘草汤出自《伤寒论》177条,“伤寒脉结代,心动悸,炙甘草汤主之”,此方由炙甘草四两、生姜三两、桂枝三两、人参二两、生地黄一斤、阿胶二两、麦门冬半升、麻仁半升、大枣三十枚组成,《方剂学》誉其为益气养阴之代表方。《血证论》认为“此方为补血之大剂,姜、枣、参、草中焦取汁,桂枝入心化气,变化而赤……,又得阿胶潜伏血脉,使输于血海,下藏于肝”;柯琴则称其为“峻补真阴”之方,如《古今名医方论》录柯琴“仲景于脉弱者,用芍药以滋阴,桂枝以通血,甚则加人参以生脉……,峻补真阴,开后学滋阴之路”。此方中炙甘草、人参、大枣,健运脾胃,固守中州;地黄、麦冬、阿胶、麻仁甘润滋阴、补益精血;桂、姜皆性味辛温,具有通阳复脉之功,与地黄、麦冬、麻仁等滋阴药配,既可温而不燥,亦可使气血流通,脉道通利。全方共凑滋补肝肾、调气活血复脉之功。猪苓汤出自《伤寒论》223条,“若脉浮发热,渴欲饮水,小便不利,猪苓汤主之。”此方由猪苓、茯苓、泽泻、滑石、阿胶组成,其旨在补肝肾之阴精,兼以利水泄热。《古今名医之论》有:“仲景制猪苓汤,以行阳明、少阴二经水热,然其旨全在益阴,不专利水……”。此方中阿胶为血肉有情之品养肝肾之阴;佐以二苓健脾化湿,利水泄浊,并防阿胶的滋腻;滑石甘、淡、寒,邪肝热固阴、利小便;故此方养阴、健脾、利水、兼清热、祛瘀,亦润真阴而不滋腻,利其湿而不伤其阴,疏其浊而不留其瘀滞,泄其热而不伤其正。

综上,炙甘草汤合猪苓汤共凑滋补肝肾、调气活

血、健运脾胃、利水泄浊之功效,切中肝硬化腹水“精血不足、瘀血内生、脾失健运、水湿内停”病机。“有是病机,则用是方”,笔者选炙甘草汤合猪苓汤加减用于治疗乙型肝炎肝硬化腹水。经临床观察发现,联用炙甘草汤合猪苓汤加减的治疗组相比对照组在改善凝血功能、Child-Pugh 方面均有一定优势,而在提升 ALB、动员腹水方面效果显著($P<0.01$)。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中国医学前沿杂志, 2011, 3(1):66-82.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 53(3):397-417.
- [3] 苏礼, 焦振廉.《临证指南医案》[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:19.
- [4] 赵伯智. 关幼波肝病医案解读[M]. 北京:人民军医出版社, 2009:109.
- [5] 刘洋, 江宇泳, 姜婷婷, 等. 从《脾胃论》析肝硬化[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(8):1587-1588.
- [6] 何任, 何若苹.《金匱要略》[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:3.
- [7] 黄恩. 从肝脾相关性论治肝硬化腹水[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(1):12-13.
- [8] 单书健, 陈子华. 古今名医临证金鉴·黄疸胁痛臌胀卷[M]. 北京:中国中医药出版社, 1999:202-204.
- [21] Blanton L V, Charbonneau M R, Salih T, et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children[J]. Science, 2016, 351(62):78-84.
- [22] 周达, 范建高. 肠道菌群-SCFAs 在代谢性疾病中的作用研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(3):330-332.
- [23] 朱孟华, 史立军. 肠道菌群在肠易激综合征中的病理生理作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(1):105-107.

(上接第92页)