

双歧三联活菌联合熊去氧胆酸对肝硬化患者的肝功能及血清降钙素原水平的影响^{*}

赵宝生¹ 高美丽¹ 贺新竹¹ 赵严亮¹ 张龙¹

[摘要] 目的:观察双歧三联活菌联合熊去氧胆酸对肝硬化患者的肝功能及血清降钙素原水平的影响。方法:58例肝硬化患者,按照随机数字表法分为观察组($n=30$)和对照组($n=28$),2组在常规治疗基础上,对照组采用双歧三联活菌(3粒,2次/d)治疗,观察组采用双歧三联活菌联合熊去氧胆酸(250 mg,3次/d)治疗。1个月后观察2组治疗疗效、治疗前后肝功能、凝血功能,Child-Pugh评分、降钙素原(PCT)水平。结果:治疗后,观察组总有效率显著高于对照组($P<0.01$);ALT、AST、TBil、I-Bil、DBIL水平均显著低于对照组($P<0.01$);PTA显著高于对照组($P<0.01$);PT、APTT水平显著低于对照组($P<0.01$);Child-Pugh评分、PCT水平显著低于对照组($P<0.01$)。结论:双歧三联活菌联合熊去氧胆酸可有效改善肝硬化患者的临床症状,可降低血清PCT水平,降低血生化值,改善肝功能和凝血功能。

[关键词] 双歧三联活菌;熊去氧胆酸;肝硬化;肝功能;血清降钙素原

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.02.03

[中图分类号] R657.3 **[文献标志码]** A

Effect of bifid triple viable bacteria combined with ursodeoxycholic acid on liver function and serum procalcitonin level in patients with liver cirrhosis

ZHAO Baosheng GAO Meili HE Xinzhu ZHAO Yanliang ZHANG Long

(Department of Infectious Disease, Hebei Petro China Central Hospital, Langfang, 065000, China)

Corresponding author: ZHAO Baosheng, E-mail: yishengshiming99@sina.com

Abstract Objective: To observe the effect of Bifid Triple Viable Bacteria combined with ursodeoxycholic acid on liver function and serum procalcitonin level in patients with liver cirrhosis. **Methods:** Fifty-eight cases of Cirrhosis. According to random number table, those patients were divided into the observation group($n=30$) and the control group($n=28$). On the basis of routine treatment, The control group was treated with Bifid Triple Viable Bacteria(3 capsules, twice a day), while the observation group treated with Bifid Triple Viable Bacteria combined with ursodeoxycholic acid(250 mg, 3 times a day). One month later, the therapeutic effect, liver function, coagulation function, Child-Pugh score and procalcitonin(PCT) level of the two groups were observed before and after treatment. **Results:** After treatment, The total remission rate in the observation group was significantly higher the control group($P<0.05$). The levels of ALT, AST, TBil, I-Bil, DBIL were significantly lower than the control group($P<0.01$). PTA was significantly higher than the control group($P<0.01$). The levels of PT and APTT were significantly lower than the control group($P<0.01$). Child-Pugh score and PCT levels were significantly lower than the control group($P<0.01$). **Conclusion:** Bifid Triple Viable Bacteria combined with ursodeoxycholic acid can effectively improve the clinical symptoms of patients with liver cirrhosis, reduce serum procalcitonin level, reduce blood biochemical value, improve liver function and coagulation function.

Key words bifidobacteria; ursodeoxycholic acid; cirrhosis; liver function; serum procalcitonin

肝硬化是临床上常见的慢性进行性肝病,主要病理改变是肝脏损害,该病的发病因素较多,临床认为,病毒性肝炎、长期大量饮酒、营养不良、长期使用某些药物等因素均可诱发肝硬化^[1]。早期无显著症状,随着病情的变化可出现全身乏力、食欲减退、腹胀、贫血等,病情严重的患者可并发高血脂症、骨质疏松等并发症,给患者的日常生活带来了

严重的影响^[2]。基础研究表明,肝硬化由于组织细胞结构紊乱,可导致肝功能异常,肝脏呈慢性弥漫性损害,广泛的干细胞变性坏死,结缔组织增生等^[3]。目前临床上尚无特效的治疗方法,但抑制肝硬化的病情进展可有效延长患者的生存期,为后续治疗提供治疗时间^[4]。双歧三联活菌是临床上常用的微生态制剂,可调节肠道菌群组成,促进肠道黏膜屏障功能恢复,减少炎性细胞因子入血。熊去氧胆酸是一种亲水性胆汁酸,可改善胆汁淤积,保护肝脏细胞。本研究旨在探讨双歧三联活菌联合熊去氧胆酸治疗肝硬化的治疗效果及对患者肝功

^{*}基金项目:2019年度河北省医学科学研究课题项目(No: 20191734)

¹河北中石油中心医院感染科(河北廊坊,065000)

通信作者:赵宝生, E-mail: yishengshiming99@sina.com

能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2016年10月—2017年10月在我院门诊就诊及住院收治的58例肝硬化患者,均符合《慢性乙型肝炎防治指南》(2010版)相关诊断标准^[5]。纳入标准:伴有不同程度的肝功能酶谱异常;配合研究者;对本次治疗药物不过敏者。排除标准:患有其他严重疾病;患有自身免疫性肝炎、肝衰竭等代谢性肝病;精神病和肿瘤患者;同时参与其他研究者。按照随机数字表法分为观察组和对照组。观察组30例,其中男17例,女13例;年龄35~60岁,平均(54.70±6.23)岁;病程5~20年,平均(10.31±3.26)年;Child-Pugh等级:A级11例,B级10例,C级9例。对照组28例,男18例,女10例;年龄36~60岁,平均(53.21±5.90)岁;病程5~20年,平均(9.08±3.19)年;Child-Pugh等级:A级9例,B级10例,C级9例。2组患者在性别、年龄、病程等一般资料分析差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

2组患者均给予护肝、利尿、退黄等常规治疗,对照组在此基础上,采用双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗,3粒/次,2次/d。观察组在对照组基础上,采用熊去氧胆酸胶囊治疗,250 mg/次,3次/d。2组治疗疗程均为1个月。

1.3 观察指标和检测方法

观察2组治疗疗效(临床症状:乏力、血脂增高及肝功能)、治疗前后肝功能、凝血功能,Child-Pugh评分、降钙素原(PCT)水平。分别于2组治疗前后采用全自动生化分析仪检测肝功能指标ALT、AST、TBil水平;Child-Pugh评分,分值为5~15分,分值越高表明患者的病情越严重;于2组治疗前后采集静脉血,离心分离血清后等待检测,采用ELISA法检测PCT水平,试剂盒购自珠海泉晖生物技术有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 疗效评定标准

患者临床症状(乏力、血脂增高)完全消失,肝

功能指标至少2项改善为显效^[6]。患者临床症状明显改善,肝功能指标至少1项改善为有效;患者临床症状及肝功能无变化或加重为无效。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总例数×100%。

1.5 统计学处理

使用SPSS 18.0统计学软件检测,数据均符合正态分布。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较

经过1个月治疗后,观察组总有效率显著高于对照组($P<0.01$),见表1。

2.2 2组患者肝功能比较

2组治疗前ALT、AST、TBil、I-Bil、DBIL水平差异无统计学意义。治疗后,2组ALT、AST、TBil、I-Bil、DBIL水平均较同组治疗前显著降低($P<0.01$),观察组降低程度较对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。

2.3 2组患者凝血功能比较

2组治疗前PTA、PT、APTT水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,2组PT、APTT水平均较同组治疗前显著降低($P<0.01$),PTA水平均较同组治疗前显著升高($P<0.01$),观察组降低程度较对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.01$),见表3。

2.4 2组患者Child-Pugh评分、PCT水平比较

2组治疗前Child-Pugh评分、PCT水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组Child-Pugh评分、PCT水平均较同组治疗前显著降低($P<0.01$)。观察组降低程度较对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.01$),见表4。

表1 2组疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	30	19	9	2	93.33 ¹⁾
对照组	28	10	8	10	64.29

与对照组比较,¹⁾ $P<0.01$ 。

表2 2组患者肝功能比较

组别	例数	时间	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	TBil/ (μmol·L ⁻¹)	I-Bil/ (μmol·L ⁻¹)	DBIL/ (μmol·L ⁻¹)
观察组	30	治疗前	131.52±12.06	79.54±8.49	81.39±8.60	21.57±2.18	29.30±3.57
		治疗后	31.92±3.70 ¹⁾²⁾	43.25±3.96 ¹⁾²⁾	41.90±3.46 ¹⁾²⁾	11.89±1.05 ¹⁾²⁾	21.52±1.06 ¹⁾²⁾
对照组	28	治疗前	132.10±11.98	80.23±8.70	80.92±8.73	22.09±2.30	30.87±3.62
		治疗后	62.05±6.85 ¹⁾	61.24±5.37 ¹⁾	56.14±5.39 ¹⁾	16.07±1.86	26.27±1.23

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.01$;与对照组比较,²⁾ $P<0.01$ 。

表 3 2 组患者凝血功能比较

组别	例数	PTA/%		PT/s		APTT/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	31.98±4.12	52.46±7.51 ¹⁾²⁾	18.02±1.29	12.96±1.05 ¹⁾²⁾	54.06±5.21	41.34±3.07 ¹⁾²⁾
对照组	28	32.03±4.09	41.65±5.34 ¹⁾	17.85±1.36	15.41±1.20 ¹⁾	53.87±5.09	47.64±4.12 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾P<0.01;与对照组比较,²⁾P<0.01。

表 4 2 组患者 Child-Pugh 评分、PCT 水平比较

组别	例数	Child-Pugh 评分/分		PCT/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	11.35±2.64	5.16±0.84 ¹⁾²⁾	11.06±3.54	4.97±1.02 ¹⁾²⁾
对照组	28	12.03±2.71	8.24±1.05 ¹⁾	11.13±3.60	8.42±2.03 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾P<0.01;与对照组比较,²⁾P<0.01。

2.5 2 组不良反应

观察组发生自发性腹膜炎 1 例,消化道出血 1 例,原发性肝细胞癌 1 例,总发生率为 10.00%(3/30)。对照组发生自发性腹膜炎 1 例,消化道出血 2 例,原发性肝细胞癌 2 例,死亡 1 例,总发生率为 21.43%(6/28);2 组差异无统计学意义。采用对症处理后,2 组不良反应缓解,未对治疗造成影响。

3 讨论

相关数据统计显示,未相关干预乙型肝炎肝硬化患者的 5 年随访发现,10%以上的患者会出现进展恶化,20%~30%患者会进入肝硬化失代偿期^[7]。以往临床上多采用抗病毒方案治疗乙型肝炎肝硬化,虽具有一定的效果,但停药后易复发,还可形成耐药菌株,无法达到满意的效果^[8]。目前临床上对于乙型肝炎肝硬化的发病机制尚不明确,相关研究认为,异常氧化应激损伤、免疫功能紊乱及肠道炎性细胞因子均参与该病的发展^[9]。双歧三联活菌可对肠道正常菌群进行有效调节,改善肠道屏障功能,上调黏膜屏障效应,可降低肠源性内毒素血症程度,保护患者的肝脏功能,可缓解病情进展^[9]。临床研究表明,双歧三联活菌能够提高肠道内有益菌,可抑制潜在致病菌,可提高肠道局部免疫力^[10]。本研究显示,观察组和对照组采用双歧三联活菌治疗后,临床症状、肝功能指标均较治疗前显著改善。说明了双歧三联活菌在治疗肝硬化上具有一定的疗效。但有研究认为,个别患者使用益生菌治疗可以通过影响菌群进而影响凝血因子分泌,但此研究病例数少,影响因素多,目前仍存在异议。

有研究表明,各种刺激是引起肝硬化的主要原因,造成慢性肝细胞损伤,从而导致大量的炎性细胞递质释放^[11]。肝硬化患者多伴有不同程度的肝内淤胆,大量胆汁堆积可生成异常,引起肝胞损伤。因此认为,给予肝硬化患者抗病毒治疗极为关键,可促进排出内源性胆汁酸,抑制细胞凋亡^[12]。熊

去氧胆酸具有排出内源性胆汁酸、改善胆汁淤积的作用,减少对肝细胞的损伤^[13]。郭锐等^[14]研究表明,熊去氧胆酸可促进胆汁酸分泌至胆小管,缓解患者的临床症状,可促进患者退黄。本研究显示,采用联合熊去氧胆酸治疗的患者临床症状、肝功能指标、凝血功能指标、Child-Pugh 评分及治疗疗效均显著优于采用单独双歧三联活菌治疗的患者。说明了二者联合治疗可有效缓解患者的临床症状,降低血生化值,改善肝功能和凝血功能,提高治疗疗效。以往有研究表明,肠道微生态制剂联合胆汁酸能够促进内源性胆汁酸排泄,改善患者的免疫功能,抑制纤维化,缓解肝硬化肠源性内毒素血症病情的进展。

PCT 是一种蛋白质,可反映机体炎症反应的活跃程度,且可作为评价肠黏膜通透性和屏障功能敏感指标^[15]。在本研究中,2 组患者治疗前的 PCT 水平均显著高于正常标准。治疗后,采用联合熊去氧胆酸治疗的患者 PCT 水平显著低于采用单独双歧三联活菌治疗的患者。说明了二者联合治疗有助于抑制机体免疫递质释放,更具有临床效应。

综上所述,双歧三联活菌联合熊去氧胆酸治疗肝硬化患者临床效果显著,可有效改善患者的临床症状,可降低血清 PCT 水平,改善肝功能,提高了患者的生活质量。

参考文献

[1] 俞婕婕,翁明钢,梁赣锋,等. 双歧杆菌四联活菌片联合谷氨酰胺对酒精性肝硬化患者肠黏膜屏障功能的保护作用[J]. 中国微生态学杂志,2017,29(2):186-188,191.
 [2] Dillon A, Egan K, Kevane B, et al. Liver stiffness and thrombin generation in compensated cirrhosis[J]. Res Practi Thromb Haemost,2019,3(2):291-297.
 [3] 余祝,罗利飞. 双歧三联活菌胶囊对肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者肠黏膜屏障功能的保护作用[J]. 实用药物与临床,2013,16(12):1176-1178.

新加白头翁汤治疗活动期溃疡性结肠炎的 临床疗效评价*

缪志伟¹ 王晓瑜¹ 张晓光¹ 张耀辉¹ 徐艳¹

[摘要] 目的:观察新加白头翁汤联合西药对比单用西药治疗溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效。方法:采用前瞻性队列研究。纳入活动期 UC 患者 50 例,对照组 24 例,试验组 26 例。试验组予新加白头翁汤联合西药治疗,对照组单用西药治疗,观察临床疗效。结果:与对照组比较,试验组临床缓解率 69.2% 高于对照组 37.5% ($P < 0.05$);临床有效率 84.6% 高于对照组 58.3% ($P < 0.05$),试验组黏膜愈合率为 46.2%,对照组 29.1%,2 组差异无统计学意义。在症状改善方面,试验组对腹痛和黏液脓血便症状改善更好 ($P < 0.05$),但在腹泻症状改善方面 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在理化指标方面,治疗后试验组血沉(ESR)和粪钙卫蛋白(FCP)显著低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$),但治疗后 2 组 C 反应蛋白(CRP)比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗过程中 2 组患者均未发现明显不良反应,安全性较好。结论:新加白头翁汤联合西药治疗 UC 时可起到明显的增效作用。

[关键词] 新加白头翁汤;溃疡性结肠炎;临床疗效

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.02.04

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

Clinical efficacy assessment of new Baitouweng decoction in the treatment of active ulcerative colitis

MIAO Zhiwei WANG Xiaoyu ZHANG Xiaoguang ZHANG Yaohui XU Yan

(Department of Gastroenterology, Zhangjiagang TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Zhangjiagang, 215600, China)

Corresponding author: WANG Xiaoyu, E-mail: xiaou0503@163.com

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of new Baitouweng decoction combined with Western medicine in the treatment of ulcerative colitis(UC). **Methods:** A prospective cohort study was conducted. Fifty patients with active UC, 24 in the control group and 26 in the experimental group were included. The experimental group was treated with new Baitouweng decoction combined with Western medicine, while the control group was treated with Western medicine alone. **Results:** Compared with the control group, the clinical remission rate of

*基金项目:国家自然科学基金青年基金(No:81503536);张家港市科技支撑计划(No:ZKS1730,ZKS1839,ZKS1949)

¹南京中医药大学附属张家港医院脾胃病科(江苏张家港,215600)

通信作者:王晓瑜,E-mail:xiaou0503@163.com

- [4] Wilde B, Katsounas A. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019(4):1-9.
- [5] 张静雯, 时永全, 韩英. 肝硬化的治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(3):465-468.
- [6] Ozcelik F. The association of bile acids and adrenomedullin, which can lead to hyperdynamic circulation in cirrhosis[J]. Europ J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(1):141.
- [7] 吴继雄, 邓亚芳, 方亮, 等. 双歧三联活菌联合乳果糖治疗肝硬化肠源性内毒素血症的疗效及其对肝功能和凝血功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(5):453-455, 459.
- [8] Butterworth, Roger F. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology [J]. Drugs, 2019, (3):1-5.
- [9] 肖丹, 贾业贵. 双歧三联活菌辅助治疗对肝硬化患者肠道菌群、血浆内毒素及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(6):339-341, 353.
- [10] Inka M, Miguel AR, Ana de H, et al. Outcomes of Bariatric Surgery in Patients with Cirrhosis[J]. Obesity Surgery, 2019, 29(2):585-592.
- [11] 孙永强. 原发性胆汁性肝硬化的机制研究及愈肝方联合熊去氧胆酸的疗效评价[D]. 西安:第四军医大学, 2014.
- [12] 任晓丽. 维生素 D 联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的疗效分析:回顾性临床研究[D]. 西安:第四军医大学, 2015.
- [13] 毛辉, 李海强. 血清降钙素原与 C-反应蛋白联合检测在肝硬化并肺部感染患者中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(12):1446-1449.
- [14] 郭锐, 覃进. 随机对照试验研究熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化患者的疗效及安全性[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1):109-110.
- [15] 王立, 盛吉芳, 郑春华, 等. 血清降钙素原与内毒素对肝硬化患者腹水感染的诊断分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1):43-45.