

双歧杆菌三联活菌散对儿童胆汁淤积性肝病肠道菌群及炎症因子的影响

王菊平^a, 李小芹^b, 李永春^b

(郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院 a. 药学部; b. 消化科, 郑州 450000)

【摘要】目的:探讨双歧杆菌三联活菌散对儿童胆汁淤积性肝病肠道菌群的影响及相关细胞因子的变化情况。**方法:**选择河南省儿童医院 2014 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 246 例胆汁淤积性肝病患者作为研究对象, 采用随机方法分为对照组和观察组, 每组 123 例。对照组仅给予常规抗病毒、抗感染、护肝治疗, 观察组在此基础上给予双歧杆菌三联活菌散治疗, 每日 3 次, 每次 0.5g。对比两组治疗前、后肠道双歧杆菌、乳酸杆菌及大肠杆菌的数量变化和肝功能相关指标的变化以及相关细胞因子水平的变化。**结果:**观察组患儿治疗后相比治疗前大肠杆菌数量显著降低, 双歧杆菌和乳酸杆菌数量显著增加, 相应 B/E 值也显著增加 ($P < 0.05$); 两组肝功能指标水平治疗后均有所下降 ($P < 0.05$), 总胆固醇水平无显著差异 ($P > 0.05$); 治疗后细胞因子 TNF- α 、IL-6 水平仅在观察组中比治疗前有显著下降 ($P < 0.05$), TGF- β_1 细胞因子水平无明显变化 ($P > 0.05$)。**结论:**儿童胆汁淤积性肝病的发病和病情的进展与肠道菌群的变化密切相关, 肠道菌群的变化会引起细胞因子水平的变化。双歧杆菌三联活菌散在治疗胆汁淤积性肝病中有利于肠道菌群的恢复和抑制炎症细胞因子的作用, 值得临床推广应用。

【关键词】 双歧杆菌三联活菌散; 胆汁淤积性肝病; 肠道菌群; 细胞因子

【中图分类号】 R975; R725.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)07-0050-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.011

Effects of live combined bifidobacterium powders on intestinal flora and inflammatory factors in children with cholestatic liver disease

WANG Ju-ping^a, LI Xiao-qin^b, LI Yong-chun^b

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Gastroenterology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of live combined bifidobacterium powders on intestinal microflora in children with cholestatic liver disease and the changes of related cytokines. **Methods:** A total of 246 pediatric patients of cholestatic liver disease treated in our hospital from January 2014 to January 2017 were selected as the research subjects and divided into the control group and the observation group randomly, with 123 cases in each group. The control group was given routine antiviral, anti-infection, and liver protection treatment. On this basis, the observation group was treated with live combined bifidobacterium powders, three times a day, 0.5g/time. The number of bifidobacteria, lactobacilli and escherichia coli and the changes of liver function-related indicators and related cytokines levels in the two groups before and after treatment were compared. **Results:** The number of escherichia coli decreased significantly, the number of bifidobacterium and lactobacillus increased significantly, and the corresponding B/E value increased significantly in the observation group ($P < 0.05$). The liver function indexes of the two groups were decreased after treatment ($P < 0.05$), and there was no significant difference in total cholesterol level ($P > 0.05$). After treatment, the levels of cytokines TNF- α and IL-6 in the observation group were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and there was no significant change in the level of TGF- β_1 cytokines ($P > 0.05$). **Conclusion:** The incidence and progression of cholestatic liver disease in children are closely related to the change of intestinal flora. The change of intestinal flora will cause changes in cytokine levels. Live combined bifidobacterium powders are beneficial to the recovery of intestinal flora and the inhibition of inflammatory cytokines in the treatment of cholestatic liver disease.

【Key words】 live combined bifidobacterium powders; cholestatic liver disease; intestinal microflora; cell factor

[收稿日期] 2018-03-30

[基金项目] 2015 年度河南省医学科技攻关计划项目 (201503234)

[作者简介] 王菊平, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0371)85515795; E-mail: 270836196@qq.com

胆汁淤积性肝病是一种肝胆性系统疾病,发病因素复杂多变,临床中病因不明确的患者超过60%,其发病群体多见于婴幼儿。有资料显示,我国因肝病住院的患儿中,胆汁淤积性肝病已经趋于首位,且发病率呈上升趋势,对我国儿童的健康成长造成严重威胁。肝病的发生主要与肠道菌群和相关细胞因子有关。有文献证实,肝病患者中肠道菌群失调者占大多数,且在发病过程中相关细胞因子存在着显著变化^[1]。目前,临床主要以益生菌来改善肠道菌群变化、减少有害菌滋生,另外益生菌对免疫系统起着积极作用^[2]。本研究对郑州大学附属儿童医院(以下简称我院)收治的246例胆汁淤积性肝病患者在常规治疗基础上加用双歧杆菌三联活菌散片治疗,分析肠道菌群的变化和治疗效果,探讨治疗后对肠道菌群及相关细胞因子水平的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

择2014年1月至2017年1月在我院住院治疗的胆汁淤积性肝病患者246例,年龄1~14个月。纳入标准:①经过临床表现和各项指标检查,符合婴儿胆汁淤积肝病诊断标准^[3];临床表现为:皮肤呈暗黄色,大便发黄或灰白等症状;血清胆红素升高,胆汁酸升高。②治疗前1个月未使用抗生素等制剂。③无遗传性或先天性肠道系统疾病。排除患有重要器官(心脏、肾等)功能不全者,以及不能配合完成本研究患儿。本研究获得受试者监护人知情同意并获得医院伦理委员会批准(批件号2015PGD02001)。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 采用随机方法分为对照组和观察组。

1.2.2 治疗方法 患儿入院后均给予抗病毒、抗感染、保肝利胆常规性治疗:抗病毒主要是针对巨细胞病毒感染患儿给予更昔洛韦氯化钠注射液治疗(每次5~10mg·kg⁻¹,每日2次);抗感染根据药敏结果给予口服抗生素药物进行治疗;以上常规治疗均不影响本研究结果。保肝利胆主要用药为谷胱甘肽和熊去氧胆酸片^[4]。观察组在以上治疗基础上给予口服双歧三联活菌(上海信谊药厂有限公司,规格:每包1g,含活菌数分别应不低于1 000万CFU·g⁻¹)治疗,每日3次,每次0.5g^[5]。两组患

儿均进行为期2周的治疗。相关指标检测均在治疗前和治疗后完成。

1.2.3 观察指标 对比两组患儿治疗前后肠道菌群双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌以及B/E值(双歧杆菌与肠杆菌数量的比值)的变化。对比两组肝功能指标,包括总胆红素(Tbil)、直接胆红素(Dbil)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆汁酸(TBA)、碱性磷酸酶(ALP)、血氨以及总胆固醇水平。对比两组细胞因子水平变化,包括TGF-β₁、TNF-α、IL-6。指标检测方法:取4mL患儿空腹静脉晨血,2mL置入抗凝管中,使用日立自动生化分析仪检测血液标本的总胆红素(Tbil)、直接胆红素(Dbil)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆汁酸(TBA)、碱性磷酸酶(ALP)、血氨、总胆固醇;使用法国西比亚自动琼脂糖凝胶电泳系统检测血清蛋白。另2mL置入玻璃管中离心,取血清检测TGF-β₁、TNF-α、IL-6含量,操作分别按照试剂盒说明书进行。

1.2.4 统计学方法 选用SPSS13.0统计学软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后肠道菌群、肝功能指标及细胞因子变化指标组间对比采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

对照组与观察组每组123例。对照组患儿男63例、女60例,年龄2~14个月,平均(5.87 ± 1.05)个月;观察组男64例、女59例,年龄1~13个月,平均(5.82 ± 1.12)个月。两组患儿性别、年龄差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患儿治疗前后肠道菌群对比

观察组患儿经治疗后相比治疗前大肠杆菌数量显著降低,双歧杆菌和乳酸杆菌数量显著增加,相应B/E值也显著增加($P < 0.05$)。对照组患儿治疗后与治疗前相比,肠道菌群数量及B/E值无显著变化($P > 0.05$)。见表1。

2.3 两组患儿肝功能相关指标对比

两组患儿治疗后与治疗前相比,肝功能指标水平(Tbil、Dbil、ALT、TBA、ALP、血氨)均有显著下降($P < 0.05$),总胆固醇水平两组患儿治疗前后均无显著变化($P > 0.05$),见表2。

表 1 患儿治疗前后肠道菌群数量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 123$)

组别	时间	大肠杆菌	双歧杆菌	乳酸杆菌	B/E 值
观察组	治疗前	7.26 ± 0.79	7.52 ± 0.59	7.95 ± 0.61	1.02 ± 0.11
	治疗后	6.59 ± 0.61	8.67 ± 0.51	8.75 ± 0.67	1.40 ± 0.13
	<i>t</i> 值	7.445	16.354	9.792	24.748
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	7.35 ± 0.70	7.58 ± 0.60	8.01 ± 0.58	1.05 ± 0.12
	治疗后	7.31 ± 0.68	7.60 ± 0.61	8.03 ± 0.60	1.03 ± 0.13
	<i>t</i> 值	0.455	0.259	0.266	1.254
	<i>P</i> 值	0.650	0.796	0.791	0.211

注:细菌量,lg 拷贝数/湿便

表 2 患儿治疗前后肝功能相关指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n = 123$)

组别	时间	Tbil ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Dbil ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	TBA ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALP ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	血氨 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	总胆固醇 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
观察组	治疗前	192.15 ± 45.17	141.08 ± 25.36	140.63 ± 63.14	148.12 ± 46.25	875.21 ± 114.21	131.05 ± 27.52	5.21 ± 1.75
	治疗后	105.84 ± 34.81	72.18 ± 40.28	68.51 ± 31.23	72.46 ± 47.52	653.45 ± 94.21	86.15 ± 33.18	5.12 ± 2.18
	<i>t</i> 值	16.785	16.054	11.355	12.654	16.612	11.522	0.357
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.721
对照组	治疗前	192.48 ± 35.68	143.54 ± 25.14	134.12 ± 43.51	138.59 ± 37.47	895.53 ± 126.74	132.41 ± 26.84	4.88 ± 1.58
	治疗后	102.15 ± 28.96	76.54 ± 51.59	71.15 ± 23.14	80.47 ± 35.68	631.23 ± 110.10	105.15 ± 26.74	5.21 ± 2.10
	<i>t</i> 值	21.800	12.948	14.171	12.458	17.460	7.980	1.393
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.165

2.4 两组患儿治疗前后细胞因子水平变化对比

两组患儿经 2 周治疗后,观察组细胞因子 TNF- α 、IL-6 水平比治疗前有显著下降 ($P < 0.05$), TGF- β_1 细胞因子水平无明显变化 ($P > 0.05$)。对照组细胞因子 TGF- β_1 、TNF- α 、IL-6 水平均无显著变化 ($P > 0.05$),见表 3。

表 3 患儿治疗前后细胞因子水平变化对比 ($\bar{x} \pm s$, $n = 123$)

组别	时间	TNF- α ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6 ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TGF- β_1 ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
观察组	治疗前	468.27 ± 44.18	58.67 ± 4.08	156.78 ± 36.45
	治疗后	223.18 ± 71.35	32.18 ± 10.45	161.45 ± 45.23
	<i>t</i> 值	32.390	26.188	0.892
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.374
对照组	治疗前	456.23 ± 48.19	57.64 ± 9.15	155.24 ± 16.54
	治疗后	448.15 ± 84.65	55.54 ± 14.21	164.74 ± 64.15
	<i>t</i> 值	0.920	1.378	1.590
	<i>P</i> 值	0.359	0.170	0.114

3 讨论

在健康人体内肠道中存在大量的微生物,其中包括致病菌群和益生菌群,常见的致病菌有大肠杆菌、葡萄球菌等,益生菌有双歧杆菌、乳酸杆菌

等。肠道菌群的平衡性与人体健康有密切的联系,人体一旦出现病症,就会影响肠道菌群的平衡,而肠道菌群失衡加快了病情的发展。

肝病患儿中,有 60% 以上患者存在肠道菌群失衡的情况,其中双歧杆菌、乳酸杆菌两种益生菌数量均有所减少,而属于致病菌的大肠杆菌数量有所增加,且 B/E 值降低,肝病发病后会损伤患者的肠道黏膜,益生菌被大量杀灭,导致益生菌减少,从而使肠道菌群失衡^[5]。本研究结果显示,胆汁淤积性肝病患儿治疗前与治疗后,双歧杆菌、乳酸杆菌、B/E 值均有所增加,而大肠杆菌数量有所降低。说明胆汁淤积性肝病会导致患者体内肠道菌群失衡,从而加重病情。原因可能是肝功能损伤后,由于肝脏不能提供充足的胆汁量,间接降低了胃肠道功能,导致肝脏消化功能降低。结合型胆汁酸对肠道杆菌起到抑制作用,肝病造成的胆汁酸减少更加重了肠道菌群失调。由于胃肠蠕动降低会导致微绒毛受损、肠道除菌效果下降,过路菌与肠道的接触更为频繁,黏附率上升,从而使致病菌大量滋生,说明胆汁的分泌量和代谢情况与肠道菌群关系密切^[6]。因此,胆汁淤积性肝病的发病和病情的进

展与肠道菌群的变化密切相关。本研究中使用双歧杆菌三联活菌散片治疗胆汁淤积性肝病,能够使失衡的肠道菌群得到一定程度恢复。有研究指出益生菌有改善肠上皮屏障和调节细胞间连接的作用,另外,益生菌还能增加肠道内益生菌的数量,降低致病菌的比例,进一步调节肠道菌群的平衡^[7],本研究证实了此观点。

众多研究表明,肝病的发生及病情的发展与免疫细胞的细胞因子有密切联系^[8-9]。病毒性肝炎患者会大量产生 IL-6,直接导致肝硬化的加速发展,IL-6 还会激活血管中皮细胞和炎细胞,引起肝脏炎症反应,加速肝功能损害^[10]。另外,临床中已经确认 TNF- α 增高可引起肝硬化,而细菌脂多糖在一定条件下会释放促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6)。肠道菌群与炎症反应具有相关性^[11]。经具体分析后,其原因可能是由于健康人体内肠道中的益生菌不仅能够维持细胞菌群的平衡,还对人体免疫系统和免疫能力起着积极作用。肠道中大肠杆菌数量出现明显增加时,肠道免疫功能降低,当益生菌介入后,免疫系统受到菌体的刺激,释放大量细胞因子,不仅可修补肠道免疫功能,还能促使人体免疫功能加强^[12]。此外,双歧杆菌的代谢产物,纤毛蛋白、肽聚糖、超抗原可以有效抑制促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6 的产生,从而降低机体的炎症反应。本研究结果显示,观察组 TNF- α 、IL-6 细胞因子水平显著下降,表明双歧杆菌三联活菌散能够修补肝脏损伤抑制炎症的发生。另外 TGF- β_1 细胞因子水平与肝功能指标未发现相关性。

综上所述,儿童胆汁淤积性肝病的发病和病情的进展与肠道菌群的变化密切相关,肠道菌群的变化会引起细胞因子水平的变化。双歧杆菌三联活菌散在治疗胆汁淤积性肝病中有利于肠道菌群的恢复和抑制炎性细胞因子的作用,值得临床

推广应用。

【参考文献】

- [1] 诸孙桥,周文辉.血清总胆汁酸与传统肝功能酶学指标在肝胆疾病中的诊断价值比较[J].国际检验医学杂志,2015,36(2):269.
- [2] Buko V U, Lukivskaya O Y, Naruta E E, et al. Protective effects of ursodeoxycholic acid versus ursodeoxycholic acid on thioacetamide-induced rat liver fibrosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2014, 4(4):293-301.
- [3] 柴能明,郑平燕.双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对慢性乙型肝炎后肝硬化患者肝功能及血清细胞因子水平的影响[J].中国微生态学杂志,2014,26(8):910-913.
- [4] 李红,鄢素琪,王芳,等.双歧杆菌三联活菌对婴儿胆汁淤积性肝病患儿肝功能的影响[J].中国医院药学杂志,2016,36(22):1996-1998.
- [5] Kamimura K, Abe H, Kawai H, et al. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: a review[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(17):5183-5190.
- [6] Ruiz-Gasp S, Dubreuil M, Guabens N, et al. Ursodeoxycholic acid decreases bilirubin-induced osteoblast apoptosis[J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(12):1206-1214.
- [7] 许丽,刘亚丽,魏克伦.中西医结合治疗婴儿胆汁淤积性肝病临床研究现状[J].中国中西医结合儿科学,2016,8(2):148-151.
- [8] Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2014, 38(3):263-267.
- [9] 唐学军,王小云,吴高珏.双歧杆菌三联活菌散辅助治疗溃疡性结肠炎对炎症因子及 T 淋巴细胞亚群的影响[J].海南医学院学报,2017,23(12):1620-1622.
- [10] 赵欣,赵彩彦.肠道菌群失调在慢性肝病发病中的作用研究进展[J].实用肝脏病杂志,2014,17(1):106-108.
- [11] 曹萍,于成功.双歧杆菌三联活菌散对感染性腹泻患者肠道菌群和炎症因子的影响[J].中国生化药物杂志,2015,35(6):62-64.
- [12] Lüthold S C, Kaseje N, Jannot A S, et al. Risk factors for early and late biliary complications in pediatric liver transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2014, 18(8):822-830.