

· 论著 ·

双歧杆菌四联活菌片联合富马酸替诺福韦治疗乙肝肝纤维化的疗效

袁 方* 张 霞 李俊红

许昌市人民医院感染性疾病科(河南 许昌 461000)

【摘要】目的 探讨双歧杆菌四联活菌片联合富马酸替诺福韦治疗乙肝肝纤维化的疗效。**方法** 选取2020年6月至2023年2月在本院就诊的乙肝肝纤维化患者60例，对照组在常规对症治疗的基础上接受富马酸替诺福韦进行治疗，观察组在对照组的基础上接受双歧杆菌四联活菌片进行治疗，统计两组患者肝功能指标、肝纤维化指标、炎症指标、影像学指标、肠黏膜屏障功能、不良反应发生率。**结果** 治疗前，两组患者ALT、AST、TBIL、ALB比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，治疗6月后，两组患者ALT、AST均较治疗前明显下降，TBIL、ALB均较治疗前无明显变化，组间比较，观察组患者ALT、AST低于对照组患者，差异具有统计学意义($P<0.05$)，两组TBIL、ALB比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗前，两组患者肝纤维化指标比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，治疗6月后，两组患者肝纤维化指标均较治疗前明显下降，组间比较，观察组患者HA、LN、PCIII、IV-C低于对照组患者，差异具有统计学意义($P<0.05$)；治疗前，两组患者炎症指标比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，治疗6月后，两组患者炎症指标均较治疗前明显下降，组间比较，观察组患者MMP-13、TNF- α 、TGF- β 1低于对照组患者，差异具有统计学意义($P<0.05$)；治疗前，两组患者影像学指标比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，治疗6月后，两组患者影像学指标门静脉直径、脾脏指数均较治疗前明显下降，右肝斜径较治疗前无明显变化，组间比较，观察组患者门静脉直径、脾脏指数低于对照组患者，差异具有统计学意义($P<0.05$)，两组右肝斜径比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗前，两组患者肠黏膜屏障功能指标比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，治疗6月后，两组患者肠黏膜屏障功能指标均较治疗前明显下降，组间比较，观察组患者指标低于对照组，差异具有统计学意义($P<0.05$)；观察组患者不良反应发生率10.00%低于对照组患者，差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 双歧杆菌四联活菌片联合富马酸替诺福韦治疗乙肝肝纤维化患者，可促进患者肝功能和肠黏膜功能的恢复，改善肝纤维化，控制炎症反应，安全性高，有利于促进病情转归。

【关键词】 双歧杆菌四联活菌片；富马酸替诺福韦；乙肝肝纤维化；肝功能；肝纤维化；炎症反应；安全性

【中图分类号】 R575.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.6.027

Therapeutic Effect of Bifidobacterium Tetramethyl-viable Tablets Combined with Tenofovir Fumarate on Hepatitis B Liver Fibrosis

YUAN Fang*, ZHANG Xia, LI Jun-hong.

Department of Infectious Diseases, Xuchang People's Hospital, Xuchang 461000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the curative effect of bifidobacterium quadruplex viable tablets combined with tenofovir fumarate on hepatitis B liver fibrosis. **Method** Sixty patients with hepatitis B liver fibrosis who were admitted to our hospital from June 2020 to February 2023 were selected and given tenofovir fumarate + conventional symptomatic treatment according to the group, while the observation group was given bifidobacterium quadruplex viable tablet + tenofovir fumarate + conventional symptomatic treatment. Liver function indexes, liver fibrosis indexes, inflammatory indexes, imaging indexes, intestinal mucosal barrier function, and incidence of adverse reactions were analyzed in the two groups. **Results** After 6 months of treatment, ALT and AST in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and TBIL and ALB were compared between the two groups, $P>0.05$; HA, LN, PCIII and IV-C in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). MMP-13, TNF- α and TGF- β 1 in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$); The portal vein diameter and spleen swelling index in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$), and the oblique diameter of right liver between the two groups was compared, $P>0.05$. The incidence of adverse reactions in observation group was 10.00% lower than that in control group ($P<0.05$). **Conclusions** Bifidobacterium tetramethyl-viable combined with tenofovir fumarate in the treatment of hepatitis B liver fibrosis patients can promote the recovery of liver function and intestinal mucosal function of patients, improve liver fibrosis, control inflammatory response, and have high safety, which is conducive to promoting the outcome of the disease.

Keywords: Bifidobacterium Tetrad Viable Tablet; Tenofovir Fumarate; Hepatitis B liver Fibrosis; Liver Function; Liver Fibrosis; Inflammatory Response; Security

慢性乙型肝炎病毒主要感染引起，患者表现为肝脏受损，疾病进一步发生和发展可引起肝纤维化，由此，控制乙型肝炎病毒复制在预防肝纤维化方面具有积极作用^[1]。目前临床主要采用抗病毒治疗，控制疾病进展^[2]。富马酸替诺福韦属于一类核苷(酸)类似物，可有效抑制乙型肝炎病毒复制，在乙肝患者中具有较高的可行性^[3]。近年来，有研究报道^[4]，单一应用富马酸替诺福韦效果并不理想，且长期用药副作用明显。另外多项研究表示^[5-6]，乙肝肝纤维化患者大部分存在肠道菌群紊乱的现象，肠源性内毒素血症发生风险较高，进而促进机体炎症因子的分泌，加重肝损伤。微生态抑制剂双歧杆菌四联活菌片可降低致病菌的风险，还可调节肠道菌群，促进肠蠕动，改善机体营养状况等^[7]。本次研究探讨双歧杆菌四联活菌片联合富马酸替诺福韦治疗乙肝肝纤维化的疗效，现将内容报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月至2023年2月在本院就诊的乙肝肝纤维化患者60例。

纳入标准：符合2019版《慢性乙型肝炎防治指南》中关于乙肝肝纤维化疾病诊断标准^[8]；Child-Pugh肝功能分级均为A级或B级；近期内无服用其他抗病毒类药物史；入院临床资料完整；明确本次研究目的和意义，且已签署知情同意书。排除标准：合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍；意识障碍；对本研究药物过敏者；合并胃溃疡、消化道出血等消化道功能障碍者；合并其他类型肝炎疾病史；失代偿乙型肝炎肝硬化或肝癌等；合并感染性疾病。采用随机单盲法进行分组，即对照组、观察组，均30例。对照组：其中男性患者人数12例，女性患者人数18例，年龄分布范围为40~60岁，平均年龄(48.42±7.85)岁，病程分布范围为1~12年，平均病程(8.22±2.31)年，Child-Pugh分级：A级人数17例，B级人数13例。观察组：其中男性患者人数14例，女性患者人数16例，年龄分布范围为39~60岁，平均年龄(48.31±7.75)

【第一作者】袁 方，女，主治医师，主要研究方向：感染性疾病。E-mail: ppyehhsuy@163.com

【通讯作者】袁 方

岁, 病程分布范围为1~12年, 平均病程(8.14±2.27)年, Child-Pugh肝功能分级: A级人数16例, B级人数14例。

1.2 研究方法 所有患者均接受常规对症治疗, 包括抗病毒、保肝、利尿等, 另外密切观察患者血清磷、肌酐水平等, 必要情况下接受多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗, 口服用药, 初始用药剂量为456mg/次, 维持药物剂量228mg/次。对照组予以富马酸替诺福韦+常规对症治疗, 口服, 300mg/次, 1次/d。观察组予以双歧杆菌四联活菌片+富马酸替诺福韦+常规对症治疗, 口服, 1.5g/次, 3次/d。

1.3 观察指标 统计两组患者肝功能指标、肝纤维化指标、炎症指标、影像学指标、肠黏膜屏障功能、不良反应发生率。采集患者治疗前、治疗6月后空腹状态下静脉血溶液5mL, 离心, 3000r/min, 10min, 获取上层血清溶液, 保存至-80℃冰箱内保存。①肝功能指标包括丙氨酸氨基转移酶(alanine amino transferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(glutamic oxaloacetic transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB), 采用全自动生化分析仪进行检测; ②肝纤维化指标包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、血清Ⅲ型前胶原(precollagen Type Ⅲ, PCⅢ)、Ⅳ型胶原(collagen type Ⅳ, Ⅳ-C), 采用放射免疫法进行检测; ③炎症指标包括血清基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinases-13, MMP-13)、肿瘤坏死因子α(tumour necrosis factor-α, TNF-α)、转化生长因子β1(transforming growth Factor-β, TGF-β1), 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法进行检测; ④影像学指标包括门静脉直径、脾脏指数、右肝斜径,

采用彩色多普勒超声进行检测; ⑤肠黏膜屏障功能, D-乳酸、内毒素、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO), 均采用酶联免疫吸附法检测; ⑥不良反应发生率。

1.4 统计学方法 本次研究获取的所有数据均采用SPSS 26.0软件分析, 并且所有数据均经过Q-Q图用于验证数据是否符合正态分布, 对于符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示, 对于符合正态分布的定性资料采用百分率(%)的形式表示, 采用卡方(χ^2)检验, $P<0.05$ 表示组间比较差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肝功能指标差异性观察 观察组ALT、AST低于对照组($P<0.05$), 两组TBIL、ALB比较, $P>0.05$, 见表1。

2.2 两组患者肝纤维化指标差异性观察 观察组HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C低于对照组($P<0.05$), 见表2。

2.3 两组患者炎症指标差异性观察 治疗6月后观察组MMP-13、TNF-α、TGF-β1低于对照组($P<0.05$), 见表3。

2.4 两组患者影像学指标差异性观察 治疗6月后, 观察组门静脉直径、脾脏指数低于对照组($P<0.05$), 两组右肝斜径比较, $P>0.05$, 见表4。

2.5 两组患者肠黏膜屏障功能差异性观察 治疗6月后, 观察组肠黏膜屏障功能指标低于对照组($P<0.05$), 见表5。

2.6 两组患者不良反应发生率差异性观察 观察组不良反应发生率10.00%低于对照组($P<0.05$), 见表6。

表1 两组患者肝功能指标差异性观察

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μmol/L)		ALB(g/L)	
		治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后
对照组	30	168.31±22.85	101.22±6.54*	144.76±21.25	72.11±10.97*	20.14±4.25	19.27±4.15*	33.27±8.17	34.24±5.26
观察组	30	166.29±24.14	76.24±6.55*	144.78±21.27	51.13±10.95*	20.11±5.33	18.01±5.07*	33.32±6.33	34.52±6.32
t		0.430	19.083	0.005	9.571	0.031	1.360	0.034	0.241
P		0.668	<0.001	0.996	<0.001	0.975	0.177	0.973	0.810

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

表2 两组患者肝纤维化指标差异性观察

组别	例数	HA		LN		PCⅢ		Ⅳ-C	
		治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后
对照组	30	243.75±51.47	175.47±25.38*	245.17±59.56	203.16±42.16*	195.36±47.55	158.41±36.58*	156.23±43.24	105.51±35.46*
观察组	30	248.56±43.58	112.47±24.56*	246.32±57.51	168.47±43.45*	198.51±45.36	102.15±32.18*	152.47±41.75	86.55±28.47*
t		0.504	12.613	0.098	4.052	0.339	8.165	0.442	2.948
P		0.615	<0.001	0.922	<0.001	0.735	<0.001	0.659	0.004

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

表3 两组患者炎症指标差异性观察

组别	例数	MMP-13(ng/L)		TNF-α(pg/mL)		TGF-β1(mg/L)	
		治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后
对照组	30	294.12±31.12	281.95±22.73*	53.67±14.47	40.69±10.25*	62.97±20.07	44.75±10.45*
观察组	30	295.05±30.95	267.82±20.94*	53.72±14.51	23.96±8.05*	63.09±21.15	36.68±10.12*
t		0.150	3.233	0.017	9.077	0.029	3.923
P		0.881	0.002	0.986	<0.001	0.977	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

表4 两组患者影像学指标差异性观察

组别	例数	右肝斜径(cm)		门静脉直径(cm)		脾脏指数	
		治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后
对照组	30	15.33±2.35	14.85±2.73	1.44±0.22	1.38±0.23*	36.58±3.25	30.57±3.16*
观察组	30	15.31±2.57	14.25±2.15	1.41±0.13	1.30±0.11*	36.51±3.52	25.33±2.11*
t		0.041	1.221	0.830	2.219	0.103	9.751
P		0.968	0.225	0.409	0.029	0.918	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

表5 两组患者肠黏膜屏障功能差异性观察

组别	例数	D-乳酸(mg/L)		内毒素(EU/mL)		DAO(U/L)	
		治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后
对照组	30	19.12±3.42	9.35±2.33*	1.11±0.25	0.65±0.24*	8.23±0.76	5.58±0.32*
观察组	30	19.32±2.65	6.11±1.14*	1.18±0.21	0.41±0.13*	8.11±0.64	3.11±0.21*
t		0.253	6.841	1.174	4.816	0.662	35.346
P		0.801	<0.001	0.245	<0.001	0.511	<0.001

注：与同组治疗前比较，*P<0.05。

表6 两组患者不良反应发生率差异性观察[n(%)]

组别	例数	头痛	头晕	发热	腹痛	总发生率
对照组	30	4(13.33)	3(10.00)	2(6.67)	1(3.33)	10(33.33)
观察组	30	2(6.67)	1(3.33)	0	0	3(10.00)
χ^2						4.812
P						0.028

3 讨论

研究称^[9]，单一应用富马酸替诺福韦对乙肝肝纤维化的逆转作用不明显。又有研究报道^[10]，长期应用抗病毒药物，依旧存在约33%乙肝肝纤维化患者未得到有效改善，且停药后，复发率高，部分患者疾病可发展至肝癌，远期疗效不理想。双歧杆菌四联活菌片属于一类活菌制剂，首先可直接定植在肠道，分泌有益菌，从而生成微生态屏障，预防相关致病菌入侵风险^[11]；可对机体肠道菌群发挥调节作用，避免致病菌发生移位，减少肠道并发症；也可改善机体营养状态；促进机体肠道屏障功能的恢复；保护消化道黏膜，抑制消化道病毒、病菌、毒素等，进而抑制革兰氏阴性菌生长，还可有机结合黏液糖蛋白，修复受损黏膜，增强黏膜的防御作用^[12]。又有研究报道^[13]，乙肝肝纤维化疾病进展中，肠黏膜屏障受损严重。

本次研究结果显示，与对照组比较，观察组患者肝功能、肠黏膜屏障功能改善作用更优，表明双歧杆菌四联活菌片联合富马酸替诺福韦可促进机体肝功能、肠黏膜屏障功能的恢复。双歧杆菌四联活菌片可抑制肠道内毒素分泌，减轻肝损伤，改善肠黏膜功能，促进肝功能恢复。HA、LN、PCIII、IV-C等水平均可反映乙肝肝纤维化程度，本次研究结果显示，与对照组比较，观察组HA、LN、PCIII、IV-C水平均更低。分析其原因，双歧杆菌四联活菌片可发挥对肝脏的保护作用，提高机体免疫力，抑制脂质过氧化，最终发挥抗纤维化作用^[14]。

乙肝肝纤维化的发生与机体炎症反应关系密切，MMP-13、TNF-α、TGF-β1均参与乙肝肝纤维化进展，加重病情^[15-16]。本次研究结果显示，观察组MMP-13、TNF-α、TGF-β1水平低于对照组，表明双歧杆菌四联活菌片联合富马酸替诺福韦可控制机体炎症反应，促进病情转归。

综上所述，双歧杆菌四联活菌片联合富马酸替诺福韦治疗乙肝肝纤维化患者，可促进患者肝功能和肠黏膜功能的恢复，改善肝纤维化，控制炎症反应，安全性高，有利于促进病情转归。

[5] Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(8): 724-735.

[6] Liu R, Li M, Lu Y, et al. Hepatitis B core-related antigen serum levels are associated with significant liver fibrosis in treatment-naïve chronic HBV infection patients[J]. J Viral Hepat, 2022, 29(6): 438-446.

[7] Liu Z, Wen H, Zhu Z, et al. Diagnosis of significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B using a deep learning-based data integration network[J]. Hepatol Int, 2022, 16(3): 526-536.

[8] Zheng CJ, Huang H, Xiao BH, et al. Spleen in viral Hepatitis-B liver fibrosis patients may have a reduced level of per unit micro-circulation: non-invasive diffusion MRI evidence with a surrogate marker[J]. SLAS Technol, 2022, 27(3): 187-194.

[9] Xu Z, Zhao J, Liu J, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in young children with chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatol Int, 2021, 15(3): 602-610.

[10] Mak LY, Cheung KS, Hui RW, et al. Enhanced liver fibrosis score stratifies hepatocellular carcinoma risk in patients with hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(12): 2257-2259.

[11] 陈婉明, 周汇恩, 刘长珠, 等. 超声与MSCT对乙肝患者早期肝硬化的诊断价值比较[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(7): 106-108.

[12] Zhao D, Yu S, Guo P, et al. Identification of potential plasma markers for hepatitis B virus-related chronic hepatitis and liver fibrosis/cirrhosis[J]. J Med Virol, 2022, 94(8): 3900-3910.

[13] Luo H, Peng S, Ouyang W, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography and multi-parameters model in young children with chronic hepatitis B virus infection[J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 160.

[14] 周颖. CT平扫及增强扫描对慢性病毒性肝炎患者肝炎分级的判断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(8): 31-33.

[15] Yang F, Liu Y, Zeng B, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis for predicting acute-on-chronic liver failure in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2021, 15(3): 593-601.

[16] Dezanet LNC, Kassime R, Miaillhes P, et al. Effect of viral replication and liver fibrosis on all-cause mortality in human immunodeficiency virus-hepatitis B virus-coinfected individuals: a retrospective analysis of a 15-year longitudinal cohort[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(6): 1012-1021.

参考文献

[1] 王学英. HBV pgRNA联合cccDNA对慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效的预测价值[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(4): 54-56.

[2] Zhang ZQ, Shi BS, Lu W, et al. Quantitative HBcrAg and HBcAb versus HBsAg and HBV DNA in predicting liver fibrosis levels of chronic hepatitis B patients[J]. Gastroenterol Hepatol, 2020, 43(9): 526-536.

[3] 曾沛英, 王庆文, 路晓燕. 合并慢性乙型病毒性肝炎的风湿免疫病抗病毒治疗的价值——70例临床分析[J]. 罕少疾病杂志, 2012, 19(2): 1-4.

[4] Kavak S, Kaya S, Senol A, et al. Evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with 2D shear wave elastography with propagation map guidance: a single-centre study[J]. BMC Med Imaging, 2022, 22(1): 50.

(收稿日期: 2023-04-25)
(校对编辑: 翁佳鸿)