

· 论著 ·

双歧杆菌四联活菌片联合恩替卡韦对老年乙肝肝硬化患者肝纤维化程度及IL-10、sICAM-1水平的影响

刘新德* 王旭 焦成峰

联勤保障部队第990医院感染疾病科(河南驻马店 463000)

【摘要】目的 探讨双歧杆菌四联活菌片+恩替卡韦治疗老年乙肝肝硬化(hepatitis B cirrhosis, HBC)患者的效果及对肝纤维化程度、IL-10、sICAM-1水平的影响。**方法** 选取我院2021年4月至2023年6月收治的老年HBC患者一共86例,随机分为观察组、对照组,每组43例。观察组采用双歧杆菌四联活菌片联合恩替卡韦治疗,对照组采用恩替卡韦治疗。比较2组疗效、治疗前、治疗6个月后肝功能指标[天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、III型前胶原(PC III)、透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)]、炎症因子指标[可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素-10(IL-10)]水平、肠道菌群指标[乳酸杆菌、肠杆菌、双歧杆菌]数量。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$);治疗6个月以后观察组ALT、TBIL、AST水平均低于对照组($P<0.05$);治疗6个月以后观察组LN、HA、IV-C、PC III水平均低于对照组($P<0.05$);治疗6个月以后sICAM-1水平低于对照组,观察组IL-10水平高于对照组($P<0.05$)。**结论** 双歧杆菌四联活菌片联合恩替卡韦治疗老年HBC患者效果确切,可有效调节肠道菌群,纠正免疫炎症反应,改善肝功能,减轻肝纤维化,利于控制病情进展。

【关键词】 双歧四联活菌; 恩替卡韦; 乙肝肝硬化; 可溶性细胞间黏附分子-1; 肝纤维化

【中图分类号】 R512.6

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.8.032

Effects of Bifidobacterium Silian Viable Tablets and Entecavir on the Degree of Liver Fibrosis and the Levels of IL-10 and sICAM-1 in Elderly Patients with Hepatitis B Cirrhosis

LIU Xin-de*, WANG Xu, JIAO Cheng-feng.

Department of Infectious Disease, Joint Logistics Support Force 990th Hospital, Zhumadian 463000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Bifidobacterium Quadruple Viable Tablets and Entecavir in the treatment of elderly patients with hepatitis B B cirrhosis (HBC) and its influence on the degree of liver fibrosis, IL-10, sICAM-1 levels. **Method** A prospective selection was conducted on 86 elderly HBC patients admitted to our hospital from April 2021 to June 2023. They were randomly divided into an observation group and a control group using a random number table method, with 43 patients in each group. The observation group was treated with Bifidobacterium quadruplex viable tablets combined with Entecavir, and the control group was treated with Entecavir. Compare the efficacy of the two groups, before treatment, and after 6 months of treatment, liver function indicators [alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), Asparagus cochinchinensis aminotransferase (AST)], liver fibrosis indicators [hyaluronic acid (HA), collagen IV (IV-C), Laminin (LN), procollagen III (PC III)], inflammatory factor indicators [soluble Intercellular adhesion molecule -1 (sICAM-1), Interleukin 10 (IL-10)] Gut microbiota index [Lactobacillus, Enterobacter, Bifidobacterium] number. Results The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$); after 6 months of treatment, the levels of ALT, TBIL, and AST in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$); after 6 months of treatment, the levels of HA, IV-C, LN, and PC III in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$); after 6 months of treatment, the IL-10 level in the observation group was higher than that in the control group, while the sICAM-1 level was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Bifidobacterium Silian Viable Tablets combined with Entecavir is effective in the treatment of elderly HBC patients. It can effectively regulate Gut microbiota, correct immune inflammatory reaction, improve liver function, alleviate liver fibrosis, and help control the progress of the disease.

Keywords: Bifidobacteria Tetrad Live Bacteria; Entecavir; Hepatitis B Cirrhosis; Soluble Intercellular Adhesion Molecule -1; Hepatic Fibrosis

乙肝肝硬化(hepatitis B cirrhosis, HBC)是乙型肝炎病毒(hepatitis b virus, HBV)通过多种信号通路(如炎症、细胞凋亡等)引起肝损伤,造成肝功能损坏、肝纤维化所致^[1]。因此,抑制病毒复制、肝纤维化,改善肝功能是治疗HBC的关键所在。恩替卡韦是抗HBV的一线药物,可通过抑制HBV复制,减少肝纤维化,以此达到控制病情进展的目的^[2]。研究表明,肠道菌群紊乱可影响免疫微环境,加速HBC病情恶化^[3]。双歧杆菌四联活菌片属于生态制剂,可通过补充有益菌,抑制致病菌活性,维持肠黏膜微生态屏障,改善、修复肠道微环境与功能,增强肠道抵抗力^[4]。近年来,双歧杆菌四联活菌片联合恩替卡韦治疗HBC已有报道,但对老年HBC患者肝纤维化程度及IL-10、sICAM-1水平的影响研究尚少。鉴于此,本研究选取该院86例老年HBC患者,应用双歧杆菌四联活菌片联合恩替卡韦治疗,以观察其疗效以及对

肝纤维化程度、IL-10、sICAM-1水平等的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将我院2021年4月至2023年6月收治的86例老年HBC患者按照1:1试验原则分为观察组、对照组各43例。分组方法:利用计算机EXCEL的随机数字表法创建随机分组列表,将86例患者按就诊先后顺序编号,分别为1、2、3……86,之后在随机数字表中自第6行第4列数字开始,连续3个数字为1组,取86个3位数,当后续抽取数字与之前重复时则选后面一个随机数,直至取满86个数字与患者序号一致,之后将86个随机数字从大到小排序,将前43个随机数字对应的患者纳入观察组,后43个随机数字对应的患者则纳入对照组。本研究经该院伦理委员会审核批准。

【第一作者】 刘新德,男,主治医师,主要研究方向:感染疾病。E-mail: mango7749@163.com

【通讯作者】 刘新德

观察组男女比例为24/19；年龄61~70岁，平均(65.85±1.19)岁；乙肝病程：2~13年，平均(7.98±1.52)年；肝硬化病程1~5年，平均(3.25±0.53)年；肝功能分级：A级18例、B级15例、C级10例。

对照组男女比例为26/17；年龄62~70岁，平均(66.06±1.25)岁；乙肝病程：4~13年，平均(8.12±1.30)年；肝硬化病程2~4年，平均(3.14±0.32)年；肝功能分级：A级16例、B级14例、C级13例。2组一般资料均衡可比(P>0.05)。

1.2 诊断标准、纳入、排除标准

纳入标准：符合HBC诊断标准^[5]，经肝功能、HBV载量、腹部B超等检查确诊；乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量≥105 cps/mL；HBsAg呈阳性≥6个月；伴肝功能减退、门静脉高压；年龄>60岁；大便培养提示菌群失调；患者、家属知情本研究并签署同意书。**排除标准：**非乙型肝炎病毒引起的肝硬化者；合并消化道出血、感染、精神疾病者；合并高血压、糖尿病、内分泌疾病者；合并肝性脑病、肝癌者；合并肝肾综合征、肝性脑病Ⅱ度以上；近2周内服用影响肠道菌群药物(如抗生素)；合并药物性肝损伤、自身免疫性肝病、酒精性肝损伤、遗传性肝病者；对本研究药物过敏者。脱落标准：中途因病情加重终止治疗者；未按方案要求使用药物者；因其他原因停药≥1周者；未能坚持完成治疗者。

1.3 方法 2组均给予保肝对症治疗，并叮嘱清淡、高纤维、高蛋白饮食。

1.3.1 对照组 予以恩替卡韦分散片(湖南千金协力药业，国药准字：H20140093，剂型：片剂，规格：0.5 mg)治疗，0.5 mg/次，qd，空腹服用。

1.3.2 观察组 予以双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药，国药准字：S20060010，剂型：片剂，规格：0.5 g/片)+恩替卡韦治疗，3片/次，tid，餐后温水送服。2组均持续治疗6个月。

1.4 疗效评估标准 厌食、腹胀等症状消失，肝功能恢复正常，HBeAg，HBV-DNA转阴为显效；厌食、腹胀等症状减轻，肝功能异常值较治疗前下降幅度>50%，HBV-DNA下降幅度≥2 log₁₀ copies/mL，HBeAg或HBsAg转阴为有效；厌食、腹胀等症状无改善，肝功能异常值较治疗前下降幅度≤50%，HBV-DNA下降幅度<2 log₁₀ copies/mL，HBsAg，HBeAg无转阴为无效^[5]。总有效率=1-无效率。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效 治疗前、治疗6个月后采用荧光定量PCR法检测2组HBV-DNA转阴情况，检测下限为<100 U/mL，并统计对比2组HBV-DNA转阴率。

1.5.2 肝功能指标 治疗前、治疗6个月后采集2组空腹静脉血5 mL，离心取上层血清，置于冰箱保存待检；并采用全自动生化分析仪(上海聚慕医疗器械，URIT-842)检测。

1.5.3 肝纤维化指标 取上述血清样本，采用化学发光法检测透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)、层粘连蛋白(LN)、III型前胶原(PC III)水平，试剂盒由南京建成生物提供。

1.5.4 炎症因子指标 取上述血清样本，用酶联免疫吸附试验法检测可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素-10(IL-10)水平，sICAM-1检测试剂盒由上海心语生物提供，IL-10检测试剂盒由上海钰博生物提供。

1.5.5 肠道菌群指标 治疗前、治疗6个月后采集2组新鲜粪便3 g，置于无菌粪便盒内待检；用DNA提取试剂盒、实时荧光定量PCR法检测肠道菌群数量，包括乳酸杆菌、肠杆菌、双歧杆菌，DNA检测试剂盒由北京天根生化提供，PCR法试剂盒由大连宝生物提供。

1.6 统计学分析 采用SPSS 22.0分析，计数资料以n(%)表示，实行χ²检验，计量资料以(x±s)表示，行t检验，以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 观察组总有效率(88.37%)高于对照组(69.77%)(P<0.05)。见表1。

2.2 治疗前、治疗6个月后2组肝功能指标比较 与治疗前相比，治疗6个月后2组ALT、TBIL、AST水平均明显下降，其中观察组更为显著(P<0.05)。见表2。

2.3 治疗前、治疗6个月后2组肝纤维化指标比较 与对照组相比，治疗6个月后观察组HA、IV-C、LN、PC III水平均较低(P<0.05)。见下表3。

表1 2组临床疗效比较n(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	43	22(51.16)	16(37.21)	5(11.63)	38(88.37)
对照组	43	12(27.91)	18(41.86)	13(30.23)	30(69.77)
χ ²					4.497
P					0.034

表2 治疗前、治疗6个月后2组肝功能指标比较

组别	例数	ALT(U/L)		TBIL(μmol/L)		AST(U/L)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
观察组	43	125.23±20.54	31.72±9.75a	59.65±11.73	21.67±8.42a	143.21±23.84	32.62±8.85a
对照组	43	127.36±18.92	38.72±7.63a	58.61±13.02	29.44±9.13a	142.93±16.62	45.46±10.12a
t		-0.500	-3.708	0.389	-4.102	0.063	-6.263
P		0.618	<0.001	0.698	<0.001	0.950	<0.001

注：与同组治疗前比较，*P<0.05。

表3 治疗前、治疗后6个月两组肝纤维化指标比较(ng/mL)

组别	例数	HA		IV-C		LN		PC III	
		治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月
观察组	43	275.63±35.81	106.24±26.76a	126.35±25.76	88.34±11.25a	164.48±48.21	96.41±15.22a	17.42±4.61	12.38±2.55a
对照组	43	273.41±36.63	160.55±31.14a	127.06±27.03	102.24±25.42a	161.53±32.61	123.34±20.36a	17.56±2.58	15.61±2.60a
t		0.284	-8.674	-0.125	-3.279	0.332	-6.947	-0.174	-5.816
P		0.777	<0.001	0.901	0.002	0.740	<0.001	0.862	<0.001

注：与同组治疗前比较，*P<0.05。

2.4 治疗前、治疗6个月后2组血清相关因子指标比较 与治疗前相比, 治疗6个月后2组IL-10水平均有上升, sICAM-1水平均有下降, 其中观察组更为显著($P<0.05$)。见表4。

表4 治疗前、治疗6个月后2组血清相关因子指标比较(ng/mL)

组别	例数	IL-10		sICAM-1	
		治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月
观察组	43	21.58±3.57	34.46±4.18a	821.14±173.71	265.52±68.50a
对照组	43	21.62±3.60	29.61±4.06a	816.43±170.45	336.25±82.06a
t		-0.052	5.458	0.127	-4.339
P		0.959	<0.001	0.899	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

表5 治疗前、治疗6个月后2组肠道菌群指标比较(%)

组别	例数	乳酸杆菌		肠杆菌		双歧杆菌	
		治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月
观察组	43	18.75±3.26	29.15±4.72	19.33±2.42	12.44±2.15	22.16±4.37	33.79±5.28
对照组	43	18.65±3.21	25.10±4.62	19.42±2.46	16.87±3.62	22.20±4.40	27.85±4.68
t		0.143	4.021	-0.171	-6.900	-0.042	5.521
P		0.886	<0.001	0.865	<0.001	0.966	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

3 讨论

乙肝是由HBV引起的传染病, 部分患者可反复、慢性化发作导致肝功能异常, 加速肝纤维化, 最终进展为HBC^[6]。目前, 阻止、逆转肝纤维化仍是临床治疗亟待解决的难点问题。

既往研究显示, 肝纤维化是HBC发展过程中的重要环节, 病毒感染是导致肝纤维化不断加重的主要因素^[7-8]。本研究采用双歧杆菌四联活菌片联合恩替卡韦治疗老年HBC患者6个月后发现, 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$), 与赵云等^[9]研究结果一致, 进一步说明双歧杆菌四联活菌片+恩替卡韦联合治疗能有效提高治疗效果。同时还发现治疗6个月后观察组ALT、TBIL、AST、肝纤维化指标水平均低于对照组($P<0.05$), 表明双歧杆菌四联活菌片、恩替卡韦联合在改善肝功能, 延缓肝纤维化方面具有优越性。原因在于: (1)HBV持续复制可导致患者病情反复发作, 加速肝纤维化, 而恩替卡韦是一种核苷类抗病毒药物, 可通过抑制HBV多聚酶活性, 如多聚酶启动、基因组反转录负链形成、HBV-DNA正链合成等, 抑制HBV复制, 达到延缓肝纤维化的效果^[10]。(2)有研究表明, 肠道菌群处于失衡状态时, 内毒素可进入血液, 而双歧四联活菌片可促进肠道功能恢复, 抑制细菌增殖, 修复受损肠道屏障, 抑制炎症因子分泌, 以此起到改善肝功能的作用^[11]。因此, 两者联合治疗可优势互补, 能有效阻断HBV复制, 纠正肠道菌群失调状态, 改善肝功能, 抑制肝纤维化进程, 利于控制病情。

本研究发现双歧杆菌四联活菌片联合恩替卡韦治疗老年HBC患者6个月后, 观察组IL-10水平高于对照组, sICAM-1水平低于对照组($P<0.05$), 表明联合治疗可有效改善机体免疫炎症状态, 利于减轻肝纤维化程度。分析原因: HBV感染可引起免疫级联反应, 诱导T淋巴细胞、肝细胞/胆管上皮细胞释放大量sICAM-1, 损伤肝细胞, 增加胶原合成, 进而引发肝纤维化^[12]。而IL-10参与Th2型细胞免疫反应, 具有抗炎、抗纤维化作用^[13]。双歧杆菌四联活菌片可通过补充有益菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌等), 抑制致病菌繁衍, 平衡肠道菌群, 促进机体对营养物质的吸收, 增强免疫功能, 进而发挥调控免疫应答的作用^[14]。另有研究证实, 双歧杆菌四联活菌片具有抗炎作用, 可有效抑制sICAM-1细胞因子释放^[15]。因此, 联合恩替卡韦可发挥协同作用, 有效抑制胶原纤维合成, 增强降解能力, 抑制HBV肝纤维化发展进程。

2.5 治疗前、治疗6个月后2组肠道菌群指标比较 与治疗前相比, 治疗6个月后2组乳酸杆菌、双歧杆菌数量明显增加, 肠杆菌数量明显减少, 其中观察组更为显著($P<0.05$)。见表5。

综合以上, 双歧杆菌四联活菌片+恩替卡韦治疗老年HBC患者效果显著, 能改善肝功能、机体免疫炎症状态, 延缓肝纤维化等方面相较于单独使用恩替卡韦更具优势。但本研究入组样本量、观察时间等均存在一定局限性, 将在后续研究中引起重视, 进一步扩大入组样本量、延长治疗时间及开展远期随访进行更深入研究。

参考文献

- [1] 胡会芬, 刘雯, 谭林. 富马酸替诺福韦联合扶正化癥治疗对乙肝肝硬化患者肝纤维化程度及免疫状态的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(4): 686-692.
- [2] 葛婷婷, 刘希双, 刘福国, 等. 慢性乙肝病毒感染患者肝纤维化、肝功能及Th1/Th2细胞因子水平变化及恩替卡韦干预研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(10): 1972-1977.
- [3] 季昱游, 李超, 赵兴忠, 等. 恩替卡韦联合复方甘草酸苷治疗乙型肝炎肝硬化患者疗效及对肠道菌群的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(5): 641-644.
- [4] 段明玲, 陈泉, 何绍慧, 等. 双歧杆菌四联活菌片联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(4): 669-673.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [6] 毛会娟, 王卫芳, 姚佳, 等. 肝纤维化指标在乙型肝炎肝硬化及进展程度中的意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2561-2565.
- [7] 孙海荣, 冯伟广, 周冰清, 等. 不同血清ALT水平的乙型肝炎病毒感染者肝纤维化指标变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(4): 488-491.
- [8] 张晓强, 余建平, 盛吉芳. 替诺福韦与阿德福韦对慢性乙型肝炎患者肝功能、乙肝病毒载量及肝纤维化的临床疗效对比[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(3): 147-149, 164.
- [9] 赵云, 朱培福. 恩替卡韦联合微生态制剂对乙肝肝硬化患者肝功能、HBV-DNA和肝纤维化指标的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(5): 759-761.
- [10] 陈文林, 梁芳, 张云城, 等. 正肝化癥方联合恩替卡韦治疗乙肝肝纤维化疗效及对IL-6、TNF- α 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 209-212.
- [11] 汪永华, 杨会, 乔昭君, 等. 双歧杆菌三联活菌散联合保肝治疗对乙肝肝硬化肠道菌群及血清内毒素水平的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(6): 748-751.
- [12] 陈国雁, 尚精娟, 李敏虹, 等. 血清vWF、sICAM-1、KIM-1水平对肝硬化患者发生急性肾损伤的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1188-1192.
- [13] 耿丽洁, 孙玉, 张少华. 氧化苦参碱对慢性乙型肝炎患者血清炎症细胞因子水平及肝纤维化指标的影响[J]. 山东医药, 2021, 61(17): 65-67.
- [14] 王春, 叶云. 双歧杆菌四联活菌片对乙肝相关慢急性肝衰竭合并感染患者肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(8): 944-948.
- [15] 巩会杰, 张逸强, 胡景岚. 双歧杆菌四联活菌片联合乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 564-568.

(收稿日期: 2024-02-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)