

## · 论著 ·

## 益生菌辅助治疗ICP临床疗效的研究\*

陈艳 冯晓利\*

重庆市万盛经济技术开发区人民医院产科(重庆 400800)

【摘要】目的 研究益生菌辅助治疗妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的临床疗效。方法 采用随机数表法将我院2022年1月至2023年1月收治的100例ICP患者分为两组,对照组(50例)采用常规药物治疗,研究组(50例)采用常规药物治疗与益生菌辅助治疗,比较两组肝功能指标、炎症因子水平、肠道菌群指标、不良妊娠结局。结果 治疗后研究组总胆汁酸(TBA)、血氨(BA)、直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、大肠杆菌水平及不良妊娠结局发生率均低于对照组,乳酸杆菌、双歧杆菌水平均高于对照组( $P<0.05$ )。结论 益生菌辅助治疗能够有效改善患者肝功能与肠道菌群结构,减少不良妊娠结局发生。

【关键词】妊娠期肝内胆汁淤积症; 益生菌; 肝功能; 肠道菌群

【中图分类号】R575

【文献标识码】A

【基金项目】重庆市万盛经济技术开发区技术创新与应用发展项目(2023-jscx-zd03)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.11.029

## Study on the Clinical Efficacy of Probiotics in the Adjuvant Treatment of ICP\*

Chen Yan, Feng Xiao-li\*

Department of Obstetrics, People's Hospital of Chongqing Wansheng Economic and Technological Development Zone, Chongqing 400800, China

**Abstract: Objective** To study the clinical efficacy of probiotics in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** 100 ICP patients admitted to our hospital from January 2022 to January 2023 were divided into two groups by random number table method. The control group (50 cases) received conventional drug therapy, and the study group (50 cases) received conventional drug therapy and probiotic adjuvant therapy. Liver function indexes, inflammatory factor levels, intestinal flora indexes and adverse pregnancy outcomes were compared between the two groups. **Results** After treatment, total bile acid (TBA), blood ammonia (BA), direct bilirubin (DBIL), total bilirubin (TBIL), The levels of alanine aminotransferase (ALT),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GT), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Escherichia coli and the incidence of adverse pregnancy outcomes were lower than those of control group, while the levels of lactobacillus and bifidobacterium were higher than those of control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Probiotics adjuvant therapy can effectively improve the liver function and intestinal flora structure of patients and reduce adverse pregnancy outcomes.

**Keywords: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy; Probiotics; Liver Function; Intestinal Flora**

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的发生与环境、遗传及雌激素水平异常等因素关系密切,该疾病是妊娠期特有并发症,不仅会损害孕妇身体健康,并且还会对胎儿产生多方面的负面影响,增加胎儿窘迫、早产等不良妊娠结局发生风险<sup>[1]</sup>。临床研究指出,肝内胆汁淤积一方面会导致肠道菌群紊乱,使胆汁淤积进一步加重,另一方面还会引起细菌移位,诱发内毒素血症,使肝功能损伤加重<sup>[2]</sup>。而肝功能损伤又会通过多种途径使肠道菌群紊乱症状加重,由此陷入恶性循环。近年来临床上通过研究胆汁淤积性肝病婴儿的粪便样本还发现,相比健康婴儿其粪便中双歧杆菌等益生菌数量明显减少,并且细菌总量也大幅下降,同时大肠杆菌等部分其他肠道细菌数量则出现明显增加,表现出明显的肠道菌群紊乱现象,提示胆汁淤积性肝病的发生与肠道菌群紊乱密切相关<sup>[3]</sup>。因此,近年来临床上多在熊去氧胆酸等常规药物治疗基础上辅助以益生菌治疗,以纠正肠道菌群紊乱现象,阻断其与肝功能损伤之间的相互影响。基于此,为进一步验证益生菌辅助治疗的效果,本文以我院2022年1月至2023年1月收治的100例ICP患者为例进行研究分析,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究采用随机数表法将100例ICP患者分为两组(各50例)。研究组年龄22-39岁,平均(28.94 $\pm$ 3.83)岁;孕周:28-34周,平均(30.84 $\pm$ 1.35)周;体质指数22-29kg/m<sup>2</sup>,平均(25.40 $\pm$ 1.29)kg/m<sup>2</sup>。对照组年龄21-39岁,平均(29.26 $\pm$ 3.99)

岁;孕周:28-34周,平均(31.10 $\pm$ 1.43)周;体质指数23-29kg/m<sup>2</sup>,平均(25.71 $\pm$ 1.36)kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:临床诊断为ICP<sup>[4]</sup>;单胎妊娠;已签署知情同意书。排除标准:用药疗程不足者;血压、血糖异常者;主要脏器功能不全者;入组前接受相关治疗者。

**1.2 方法** 对照组均使用Losan Pharma GmbH生产的熊去氧胆酸胶囊(批准文号:H20100502,规格:250mg)进行治疗:口服给药,250mg, tid。病情严重者加用ABBVIE S.R.L.生产的丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片(批准文号:国药准字HJ20150629,规格:500mg $\times$ 10片):口服给药,500mg, bid。连续治疗2周。

研究组在对照组基础上使用晋城海斯制药有限公司生产的双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(批准文号:国药准字S19993065,规格:210mg):口服给药,420mg, bid。连续治疗2周。

**1.3 观察指标** ①肝功能指标:以总胆汁酸(TBA)、血氨(BA)、直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)作为检测指标,均使用DADE Behring Inc.生产的全自动生化分析仪(型号:Dimension AR)测定。②炎症因子水平:以白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )作为检测指标,均以酶联免疫吸附法测定。③肠道菌群指标:以乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌作为检测指标,使用购自上海抚生实业有限公司的DNA提取试剂盒(荧光-PCR法)测定。④不良妊娠结局:观察统计早产、胎儿窘迫及新生儿窒息发生例数。

【第一作者】陈艳,女,副主任医师,主要研究方向:产科临床。E-mail: 14965717@qq.com

【通讯作者】冯晓利,女,主治医师,主要研究方向:产科临床。E-mail: 296092491@qq.com

**1.4 统计学方法** 使用SPSS 23.0软件处理数据, 计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示行t检验, 计数资料以[n(%)]表示行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 表示数据对比差异有统计学意义。

**2 结果**

- 2.1 两组肝功能指标比较 见表1。
- 2.2 两组炎症因子水平比较 见表2。
- 2.3 两组肠道菌群指标比较 见表3。
- 2.4 两组不良妊娠结局比较 见表4。

**表1 两组肝功能指标比较**

组别	例数	TBA( $\mu\text{mol/L}$ )		BA( $\mu\text{mol/L}$ )		DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	144.46 $\pm$ 19.25	70.15 $\pm$ 8.69	133.10 $\pm$ 17.87	86.03 $\pm$ 9.30	142.89 $\pm$ 20.12	74.04 $\pm$ 7.68
对照组	50	142.14 $\pm$ 21.03	81.96 $\pm$ 10.91	130.65 $\pm$ 17.54	94.68 $\pm$ 12.79	141.10 $\pm$ 22.93	78.82 $\pm$ 8.01
t		0.577	5.986	0.694	3.872	0.415	3.041
P		0.565	<0.001	0.489	<0.001	0.679	0.003

**续表1**

组别	例数	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )		ALT(U/L)		$\gamma$ -GT(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	196.86 $\pm$ 22.21	90.13 $\pm$ 14.67	137.90 $\pm$ 18.30	70.78 $\pm$ 8.75	490.24 $\pm$ 46.01	231.60 $\pm$ 25.91
对照组	50	192.98 $\pm$ 24.72	101.22 $\pm$ 15.83	136.42 $\pm$ 17.89	74.04 $\pm$ 7.24	493.92 $\pm$ 49.43	270.38 $\pm$ 29.84
t		0.827	3.633	0.409	2.030	0.385	6.939
P		0.410	<0.001	0.684	0.045	0.701	<0.001

**表2 两组炎症因子水平比较**

组别	例数	IL-6( $\text{pg/mL}$ )		TNF- $\alpha$ ( $\text{pg/mL}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	56.27 $\pm$ 5.69	31.05 $\pm$ 3.83	469.50 $\pm$ 48.76	223.94 $\pm$ 26.77
对照组	50	55.69 $\pm$ 5.91	36.91 $\pm$ 4.16	476.64 $\pm$ 51.79	281.66 $\pm$ 32.01
t		0.499	7.328	0.710	9.781
P		0.619	<0.001	0.480	<0.001

**表3 两组肠道菌群指标比较**

组别	例数	乳酸杆菌( $\text{lg/g}$ )		双歧杆菌( $\text{lg/g}$ )		大肠杆菌( $\text{lg/g}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	8.17 $\pm$ 0.74	8.70 $\pm$ 0.59	7.71 $\pm$ 0.78	8.52 $\pm$ 0.71	7.42 $\pm$ 0.84	6.80 $\pm$ 0.63
对照组	50	8.15 $\pm$ 0.79	8.13 $\pm$ 0.68	7.75 $\pm$ 0.67	7.78 $\pm$ 0.79	7.29 $\pm$ 0.87	7.26 $\pm$ 0.82
t		0.130	4.540	0.275	4.926	0.808	3.075
P		0.897	<0.001	0.784	<0.001	0.421	0.003

**表4 两组不良妊娠结局比较[n(%)]**

组别	例数	早产	胎儿窘迫	新生儿窒息	总发生率
研究组	50	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	2(4.00)
对照组	50	4(8.00)	3(6.00)	1(2.00)	8(16.00)
$\chi^2$					4.000
P					0.046

**3 讨论**

熊去氧胆酸是临床治疗ICP的常规药物, 其有效成分进入人体后能够对内源性胆酸的合成与分泌产生促进作用, 使亲水性胆酸比例升高, 从而使肝细胞损伤减轻, 对ICP患者病情具有一定的改善作用。若患者病情较为严重, 可加用丁二磺酸腺苷蛋氨酸能够对肝内胆汁淤积产生进一步的抑制作用<sup>[5-6]</sup>。近年来随着对ICP研究的深入, 临床上发现该疾病的发生与肠道菌群紊乱也存在诸多联系, 很多患者存在肠道细菌移位现象以及与此密切相关的内毒素血症, 而内毒素血症—肝功能损伤—肠道菌群紊乱之间会形成闭环, 使患者病情不断加重。因此对于ICP患者应重视调节其肠道菌群结构, 恢复肠道微生态平衡, 从而实现对其病情的

有效控制<sup>[7-8]</sup>。双歧杆菌三联活菌是临床治疗肠道菌群失调的常用益生菌制剂, 其有效成分进入肠道后能够提高双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌群比例, 改善肠道菌群微生态, 从而促进ICP患者病情缓解。

在本研究中, 治疗后研究组TBA、BA、DBIL、TBIL、ALT、 $\gamma$ -GT水平较对照组均更低( $P < 0.05$ ), 提示益生菌辅助治疗对患者肝功能能够起到更好地改善作用。分析原因主要是, 口服益生菌制剂能够对肠道菌群结构进行有效调节, 可对小肠细菌过度增殖产生抑制作用, 从而缓解内毒素血症, 减少BA合成与分泌, 保护肝功能, 避免发生肝纤维化; 同时还能够刺激肠道蠕动, 加快DBIL分解, 使肛肠循环中的胆红素减少, 并且对脂肪酸降解也具有促进作用, 可使体内游离胆红素水平降低。益生菌还能够促进结合胆红素向与尿胆原、粪胆原相对应的菌群转化, 从而使肠道内有害菌整体水平下降, 加快排出结合胆红素<sup>[9-10]</sup>。

在本研究中, 治疗后研究组IL-6、TNF- $\alpha$ 及大肠杆菌水平较对照组均更低, 同时乳酸杆菌、双歧杆菌水平较对照组更高( $P < 0.05$ ), 提示益生菌辅助治疗能够促使肠道菌群微生态恢复平衡, 进一步减轻机体炎症反应。分析原因主要是, 一方面通过应用益生菌制剂能够改善肠道菌群结构, 纠正肠道菌群紊乱状态, 减少内毒素合成, 从而对相关细胞内信号通路的活化进

