

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.12.014

❖ 临床研究 ❖

# 肠道菌群调节治疗对非酒精性脂肪肝患者肝功能与血脂代谢的影响

高美丽, 赵宝生, 周丽华

(河北中石油中心医院感染科, 河北 廊坊 065000)

**【摘要】目的:** 研究肠道菌群调节治疗对非酒精性脂肪肝患者肝功能、血脂代谢及 Fibroscan 受控衰减参数的影响。**方法:** 将 110 例非酒精性脂肪肝患者按治疗方式不同分为实验组 ( $n = 56$ ) 和对照组 ( $n = 54$ )。对照组给予生活和行为的干预, 实验组在对照组的基础上给予肠道菌群调控。对比两组患者治疗前及治疗 12 周后肝功能 [总胆红素 (TBil)、谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 (GGT)]、血清脂联素水平、空腹胰岛素、血脂 [甘油三酯 (TG)、血清总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)]、体重指数 (BMI) 及 Fibroscan 受控衰减参数的改变。**结果:** 治疗 12 周后, 实验组血清 TBil、AST、ALT、GGT、空腹胰岛素、血脂 TG、TC、LDL-C 水平和 BMI、CAP 参数均低于对照组, 血清脂联素水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 肠道菌群调节治疗可有效改善非酒精性脂肪肝患者的肝功能、血脂代谢及 Fibroscan 受控衰减参数。

**【关键词】** 非酒精性脂肪肝; 肠道菌群; 肝功能; 血清脂联素; Fibroscan 受控衰减参数

**【中图分类号】** R575.5; TS201.3 **【文献标志码】** A

## Effects of intestinal flora regulation therapy on liver function and blood lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver

GAO Mei-li, ZHAO Bao-sheng, ZHOU Li-hua

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

**【Abstract】Objective:** To study the effects of intestinal flora regulation on liver function, serum adiponectin level and Fibroscan controlled attenuation parameters in patients with non-alcoholic fatty liver. **Methods:** 110 patients with non-alcoholic fatty liver were enrolled and divided into the experimental group ( $n = 56$ ) and the control group ( $n = 54$ ) according to different treatment methods. The control group received interventions in life and behavior, and the experimental group adopted intestinal flora regulation on the basis of the control group. The liver function [total bilirubin (TBil), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)], serum adiponectin, fasting insulin, blood lipids [triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], body mass index (BMI) changes, and Fibroscan controlled decay parameter changes of the two groups of patient before and after 12 weeks of treatment were compared. **Results:** After 12 weeks of treatment, the TBil, AST, ALT, GGT, fasting insulin, TG, TC, LDL-C, BMI and CAP parameter in experimental group were significantly lower than those in control group, the serum adiponectin in experimental group was significantly higher than that in control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The intestinal flora regulation can effectively improve liver function, blood lipids metabolism, and Fibroscan controlled attenuation parameters in patients with non-alcoholic fatty liver.

**【Key words】** Non-alcoholic fatty liver; Intestinal flora; Liver function; Serum adiponectin; Fibroscan controlled attenuation parameters

非酒精性脂肪肝指除酒精和其余已知可对肝功能造成损伤的因素外的肝脏类疾病, 以肝细胞内部堆积过剩脂肪为主要表现<sup>[1]</sup>。肝功能是目前临床常用的、反应肝脏生理功能的评估指标, 包括代谢、免疫、解毒水平等。其中, 由脂肪细胞产生的血清脂联素等激素的表达水平尤为重要<sup>[2]</sup>, 可通过 Fi-

broscan 设备检测肝脏僵硬程度, 以判定肝脏纤维化和硬化程度, 主要的检测原理为: 脂肪阻碍超声波的传播, 其受控衰减参数可直接反映脂肪的变性程度<sup>[3-4]</sup>。据报道<sup>[5-6]</sup>, 肠道菌群紊乱对非酒精性脂肪肝疾病的发生发展至关重要, 肠道革兰阴性菌的大量增长释放大量内毒素, 进而破坏肝脏, 引发炎症

基金项目: 河北省廊坊市科学技术项目 (2019013132)

作者简介: 高美丽 (1980 - ), 女, 主治医师。E-mail: gaomeili123123@126.com

反应,加剧非酒精性脂肪肝的形成。但临床上采用调节肠道菌群辅助治疗非酒精性脂肪肝的报道甚少。本研究拟探讨辅助肠道菌群调节治疗对非酒精性脂肪肝患者肝功能、血清脂联素水平及 Fibroscan 受控衰减参数的影响,为该类疾病的临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2019年12月至2020年12月河北中石油中心医院收治的110例非酒精性脂肪肝患者作为研究对象,按治疗方式不同分为实验组( $n=56$ )和对照组( $n=54$ )。纳入标准:(1)患者诊断标准均符合《2018年非酒精性脂肪肝诊疗指南》<sup>[7]</sup>;(2)就诊前1周末服用保肝、降血脂等药物;(3)患者精神意识正常。排除标准:(1)存在高血压、冠心病等慢性疾病;(2)存在心、脑、肺等重要器官障碍;(3)有肝功能衰竭或肝恶性肿瘤等合并症;(4)存在饮酒史(男性每周 $>140\text{ g}$ ,女性每周 $>70\text{ g}$ )。实验组中,男性28例,女性28例;年龄20~70岁,平均 $(40.51 \pm 10.62)$ 岁;病程2~7个月,平均 $(4.23 \pm 0.32)$ 个月。对照组中,男性27例,女性27例;年龄20~72岁,平均 $(41.52 \pm 10.57)$ 岁;病程2~6个月,平均 $(4.19 \pm 0.25)$ 个月。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究所有入选患者均为自愿参与本研究,且签署知情同意书,研究已通过医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

对照组仅给予生活和行为的干预,饮食:嘱进食尽量以粗粮和细粮为主,每日准时进餐,食物以蔬菜和水果为主,避免摄入高糖高脂类食物;运动:嘱患者进行长期有氧运动,包括慢跑、快走、跳绳等运动,每天运动量在45 min以上;心理:对患者进行健康宣教,普及其对非酒精性脂肪肝风险、预防措施及预后情况的认知,增加治疗依从性。实验组在对照组的基础上给予布拉氏酵母菌散(法国百科达制药厂)治疗,0.5 g/次,2次/d,连续服用12周。

### 1.3 观察指标

对比两组患者治疗前和治疗12周后肝功能[总胆红素(total bilirubin, TBil)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT)]、血清脂联素水平、空腹胰岛素(insulin, INS)、血脂[甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、体质指数(BMI)以及 Fibroscan 受控衰减参数的改变。(1)

肝功能:抽取患者清晨空腹静脉血,分离血清5 mL,采用贝克曼全自动生化分析仪(Beck Man Au5800)检测TBil、AST、ALT、GGT水平。(2)血清脂联素:采用北京美康生物技术研究中心有限责任公司的人血清脂联素ELISA试剂盒进行检测严格按照说明书进行操作。(3)空腹胰岛素:采用武汉明德生物科技股份有限公司的INS检测试剂盒以及配套免疫定量分析仪进行检测。(4)血脂:使用贝克曼全自动生化分析仪(Beck Man Au5800)检测血脂水平。(5)BMI:测量患者身高、体重,并进行计算BMI,  $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$ 。(6)Fibroscan 受控衰减参数:使用 Fibroscan-502 机型(法国 Echosens 公司)M探头对患者肝脏脂肪变定量检测,采用受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)进行表示,每位患者进行10次检测,以10次所测结果的中位数为最终所测的值,全部测量值的四分位相距和中位数的比值 $<30\%$ ,并且测量成功率需 $>60\%$ 。CAP脂肪肝分级<sup>[8]</sup>为:S0期,CAP $<237\text{ dB/m}$ 以下;S1期, $259\text{ dB/m} > \text{CAP} \geq 237\text{ dB/m}$ ;S2期, $292\text{ dB/m} > \text{CAP} \geq 259\text{ dB/m}$ ;S3期, $\text{CAP} \geq 292\text{ dB/m}$ 。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS20.0软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 的形式表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内比较均采用配对样本 $t$ 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后肝功能水平比较

治疗前,两组血清TBil、AST、ALT、GGT水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗12周后,实验组血清TBil、AST、ALT、GGT水平均低于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者治疗前后肝功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	AST(U/L)	ALT(U/L)	GGT(U/L)
治疗前				
实验组( $n=56$ )	65.38 $\pm$ 21.12	35.05 $\pm$ 40.28	38.29 $\pm$ 11.99	50.12 $\pm$ 10.12
对照组( $n=54$ )	65.48 $\pm$ 21.21	35.06 $\pm$ 40.25	38.56 $\pm$ 11.95	50.21 $\pm$ 10.23
治疗后				
实验组( $n=56$ )	20.23 $\pm$ 10.19*	20.46 $\pm$ 12.21*	19.09 $\pm$ 10.51*	25.24 $\pm$ 5.12
对照组( $n=54$ )	30.28 $\pm$ 10.55*	25.13 $\pm$ 12.25*	28.42 $\pm$ 12.75*	35.23 $\pm$ 5.23
$t_{\text{治疗后}}$ 值	5.082	2.002	4.194	10.133
$P_{\text{治疗后}}$ 值	$<0.001$	0.047	$<0.001$	$<0.001$

\*  $P<0.05$ ,与治疗前比较。

### 2.2 两组患者治疗前后空腹胰岛素与血清脂联素比较

治疗前,两组血清脂联素水平比较,差异无统计

学意义( $P > 0.05$ );治疗 12 周后,实验组空腹胰岛素水平均低于对照组,而血清脂联素水平高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清脂联素比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	空腹胰岛素( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )	血清脂联素( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
治疗前		
实验组( $n=56$ )	24.72 $\pm$ 3.21	4.12 $\pm$ 1.23
对照组( $n=54$ )	24.78 $\pm$ 3.19	4.23 $\pm$ 1.21
治疗后		
实验组( $n=56$ )	16.52 $\pm$ 2.11*	7.54 $\pm$ 1.12*
对照组( $n=54$ )	21.05 $\pm$ 2.12*	5.64 $\pm$ 1.43*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	11.230	7.773
$P_{\text{治疗后}}$ 值	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与治疗前比较。

### 2.3 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,两组 TG、TC、LDL-C 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 12 周后,实验组 TG、TC、LDL-C 低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)

时间	TG	TC	LDL-C
治疗前			
实验组( $n=56$ )	2.98 $\pm$ 0.53	6.61 $\pm$ 0.34	4.51 $\pm$ 0.22
对照组( $n=54$ )	2.97 $\pm$ 0.51	6.62 $\pm$ 0.29	4.49 $\pm$ 0.23
治疗后			
实验组( $n=56$ )	1.85 $\pm$ 0.41*	4.88 $\pm$ 0.55*	3.06 $\pm$ 0.21*
对照组( $n=54$ )	2.35 $\pm$ 0.38*	5.71 $\pm$ 0.51*	3.82 $\pm$ 0.49*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	6.627	8.199	10.639
$P_{\text{治疗后}}$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与治疗前比较。

### 2.4 两组患者治疗前后 BMI 比较

治疗前,两组 BMI 和 CAP 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 12 周后,实验组 BMI 和 CAP 均低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 BMI 和 CAP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	CAP( $\text{dB}/\text{m}$ )
治疗前		
实验组( $n=56$ )	27.32 $\pm$ 2.21	300.32 $\pm$ 12.21
对照组( $n=54$ )	27.78 $\pm$ 2.11	300.28 $\pm$ 12.11
治疗后		
实验组( $n=56$ )	22.52 $\pm$ 1.13*	202.52 $\pm$ 10.13*
对照组( $n=54$ )	24.05 $\pm$ 1.12*	234.05 $\pm$ 10.12*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	7.130	16.327
$P_{\text{治疗后}}$ 值	<0.001	<0.001

## 3 讨论

非酒精性脂肪肝是目前临床极为多见的慢性疾病,不仅可造成失代偿期肝硬化和肝癌,还可促进其余慢性肝病的进程,甚至影响糖尿病和动脉粥样硬化,严重危害患者的身心健康<sup>[9]</sup>。常见微生制剂为

益生菌、益生元、合生元,临床上应用益生菌占多数<sup>[5-6]</sup>。益生菌可改善肝脏氧化应激,缓解炎症所造成的损伤,有效改善血清转氨酶水平和胰岛素抵抗,减低血脂,保护肠功能。TBil 是反应肝功能的重要指标之一。AST 主要存在于心肌,随后是肝脏、骨骼肌等组织中,当 AST 升高时,肝实质受损,是反应肝功能的重要指标之一<sup>[10]</sup>。ALT 主要分布于各类细胞中,多存在于肝细胞,即使少量肝细胞坏死,ALT 便会明显升高,是肝细胞损害的敏感指标<sup>[11]</sup>。GGT 主要分布于肾、肝、胰等组织中,肝中存在于肝细胞浆和肝内胆管上皮层中。本研究表示,治疗 12 周后,实验组 TBil、AST、ALT、GGT 低于对照组,提示肠道菌群调节辅助治疗可有效改善非酒精性脂肪肝患者的肝功能,与涂宏飞等<sup>[12]</sup>研究类似。

血清脂联素的主要功能是降血脂、血糖,改善胰岛素敏感性等,与胰岛抵抗素紧密相连,而胰岛抵抗素又可直接影响非酒精性脂肪肝的发生发展。空腹胰岛素是一种可以降低血糖浓度的激素<sup>[13]</sup>。本研究中,实验组血清脂联素低于对照组,而空腹胰岛素高于对照组,表明肠道菌群调节辅助治疗可有效改善非酒精性脂肪肝患者的空腹胰岛素和胰岛素抵抗,与任习芳等<sup>[14]</sup>研究基本一致。

TG 是人体内数量最多的脂类,是反应血脂重要指标之一<sup>[15]</sup>。TC 是血液内脂蛋白中含胆固醇的总和,是反应血脂重要指标之一<sup>[16]</sup>。LDL-C 升高会增加冠心病的发生率。BMI 是衡量体质量是否标准的重要指标<sup>[17]</sup>。Fibroscan 是可控衰减参数可精准判断脂肪变性或者纤维化<sup>[18]</sup>。本研究中,实验组 TG、TC、LDL-C、BMI、CAP 均低于对照组,提示肠道菌群调节辅助治疗可有效改善非酒精性脂肪肝患者血脂、体重指数和 Fibroscan 受控衰减参数,与许玉双等<sup>[19]</sup>结论一致。

综上所述,肠道菌群调节辅助治疗可有效改善非酒精性脂肪肝患者的肝功能、血清脂联素、空腹胰岛素、血脂、BMI 水平和 Fibroscan 受控衰减参数。

### 参考文献

- [1] 张文斌,张海月,焦方舟,等.非酒精性脂肪性肝病的治疗进展[J].医学研究杂志,2018,47(3):149-152.
- [2] 李飞,陆伦根.肝功能异常的评估以及相关肝病的诊断思路[J].胃肠病学,2018,23(5):305-308.
- [3] 刘祖明,邹灿.乙肝肝硬化患者 FibroScan 参数与血清炎症指标、胶原代谢指标及纤维化指标的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(5):597-600.

(下转第 1608 页)