

双歧杆菌四联活菌胶囊联合利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪肝的疗效

赵灵芝 张胜飞

新疆医科大学第五附属医院 消化肝病科 新疆 乌鲁木齐 830000

【摘要】目的：针对非酒精性脂肪肝（NAFLD），探究双歧杆菌四联活菌胶囊联合利拉鲁肽治疗方案的临床价值。**方法：**选择我院收治的96例明确诊断为NAFLD患者作为研究对象，将其随机分为对照组（22例）、治疗组（34例）和联合治疗组（40例）。对照组方案为健康宣教（低脂饮食指导、有氧运动结合），不使用药物干预；治疗组方案为健康教育+利拉鲁肽（0.6mg、1.2mg、1.8mg分别皮下注射qd 1周、qd 1周、qd 10周）；联合治疗组则采取健康教育、双歧杆菌四联活菌胶囊（1.5g/次 tid）、利拉鲁肽（方案同上）。观察干预前后三组患者脂肪含量、血脂指标及肝硬度的不同数值。**结果：**干预前，联合治疗组、对照组、治疗组TC、TG、HDL、LDL等指标相比差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；干预后，联合治疗组TC、TG、LDL等指标均小于治疗组、对照组，而HDL高于治疗组、对照组（ $P<0.05$ ）。干预后，联合治疗组脂肪含量均小于治疗组、对照组（ $P<0.05$ ）。干预前、后对比不同组别肝硬度，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。**结论：**NAFLD治疗方案中，双歧杆菌四联活菌胶囊联合利拉鲁肽治疗的效果，优于单一治疗，值得临床推广。

【关键词】非酒精性脂肪肝；利拉鲁肽；脂肪含量

Therapeutic effect of Bifidobacterium tetrad viable capsule combined with liraglutide on nonalcoholic fatty liver

Zhao Lingzhi ,Zhang Shengfei

Department of digestive and Hepatology,The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University 830000

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical value of Bifidobacterium tetralogy viable capsule and liraglutide for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** 96 patients with NAFLD were randomly divided into control group, combined treatment group and treatment group. The scheme of the control group was health education (combination of low-fat diet guidance and aerobic exercise), without drug intervention; The treatment group was given health education + liraglutide (0.6mg, 1.2mg and 1.8mg subcutaneously QD for 1 week, 1 week and 10 weeks respectively); The combined treatment group received health education, Bifidobacterium tetralogy viable capsule (1.5g / TID) and liraglutide (the scheme is the same as above). The different values of fat content, blood lipid index and liver hardness were observed before and after intervention. **Results:** after the intervention, the contents of TC, TG, HDL, LDL and fat in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$); There was no significant difference in liver hardness between different groups before and after intervention ($P>0.05$). **Conclusion:** the combination of Bifidobacterium tetralogy viable capsule and liraglutide is more effective than single treatment in the treatment of NAFLD.

【Key words】 Non - alcoholic fatty liver; Liraglutide ;Fat content

【中图分类号】 R575.5

【文献标识码】 B

【文章编号】 2096-1685(2022)09-0118-03

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是指除酒精和其他明确的肝脏损害因素所致的、主要特征为弥漫性肝细胞大泡性脂肪变,是一种临床较常见的病理综合征疾病。该疾病与胰岛素抵抗、血脂异常、2型糖尿病等疾病有密切联系^[1]。目前临床针对NAFLD并无治疗特效药物与方案,治疗方式包括调整生活方式、降脂药物、改善胰岛素抵抗药物及抗氧化药物等方式^[2]。有研究结果指出,利拉鲁肽可在有效降低血糖的同时,还可发挥降糖外效应,如减轻患者体重,调节血压、血脂等作用^[3]。近几年研究表明,肠道菌群的改变可改变肝脏炎症、影响肝脏

脂肪代谢,加重脂肪肝病^[4-5]。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2020年5月—2021年12月我院收治的96例明确诊断为NAFLD患者作为研究对象,将其随机分为对照组(22例)、治疗组(34例)和联合治疗组(40例)。患者均符合2018年肝病分会脂肪肝和酒精性肝病学组修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》诊断标准^[6]。排除标准:(1)严重心、肺、脑、肾及血液系统等疾病,急性损伤、手术、恶性肿瘤;(2)贫血及

正在服用铁剂治疗者 ;(3) 有大量饮酒史, 排除病毒性肝炎、药物性肝病、酒精性肝病、肝豆状核变性及各种肝硬化、胆道蛔虫患者 ;(4) 妊娠或者哺乳期及对药物有过敏史者 ;(5) 患有精神系统疾病, 无法与医生进行正常交流及不愿意合作者 ;(6) 资料不全者。

1.2 方法

所有患者均禁止使用实验药物外的调脂、控糖、微生态制剂及保肝类药物, 以防影响研究结果, 并统一对患者饮食、运动等方面进行健康调节。

1.2.1 对对照组采取健康宣教 (低脂饮食指导、有氧运动结合)。

1.2.2 对治疗组采取健康教育 + 利拉鲁肽治疗 利拉鲁肽注射液 (3mL : 18m, 丹麦诺和诺德公司, 0.6mg) 皮下注射 qd 1 周, 1.2mg 皮下注射 qd 1 周, 1.8mg 皮下注射 qd 10

周。

1.2.3 对联合治疗组采取健康教育 + 利拉鲁肽 + 双歧杆菌四联活菌胶囊治疗 双歧杆菌四联活菌肠溶胶囊 (杭州远大生物制药公司), 500mg/ 次, tid, 持续用药 12 周。

三组干预前后, 均需要在空腹状态下, 血液检测患者的总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、FibroScan 肝脏硬度、脂肪含量检测效能。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 分析软件进行处理, 各组基础组采用 *t* 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者基线资料比较

各组患者基线资料差异无统计学意义 (*P*>0.05), 研究具有可比性, 详见表 1。

表 1 各组患者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		年龄 / 岁	体质数 /Kg.(m ²) ⁻¹	腰围 /cm
		男	女			
对照组	22	10	12	49.1±6.9	29.21±2.01	89.33±4.55
治疗组	34	20	14	48.3±7.3	27.66±3.99	91.46±6.23
联合治疗组	40	22	18	49.8±5.1	28.49±2.21	90.67±5.33
<i>P</i>	—	—	—	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 各组非酒精性脂肪性肝病患者治疗前后血液生化指标情况

干预前, 联合治疗组、对照组、治疗组 TC、TG、HDL、LDL

等指标相比差异无统计学意义 (*P*>0.05) ;干预后, 联合治疗组 TC、TG、LDL 等指标均小于治疗组、对照组, 而 HDL 高于治疗组、对照组 (*P*<0.05)。见表 2。

表 2 各组非酒精性脂肪性肝病患者治疗前后血液生化指标情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC	TG	HDL	LDL	
对照组	干预前	22	5.05±1.85	2.44±1.49	1.15±0.22	2.86±1.04
	干预后	22	4.91±0.69	2.37±1.55	1.21±0.18	2.86±0.91
治疗组	干预前	34	5.50±1.02	2.96±2.19	1.12±0.30	3.17±1.01
	干预后	34	4.86±0.82	2.94±1.92	1.20±0.24	2.99±0.71
联合治疗组	干预前	40	5.44±0.84	2.84±2.23	1.1±0.324	3.22±0.89
	干预后	40	4.56±0.85	2.07±0.94	1.41±0.4	2.12±0.79
<i>F</i>	—	—	5.83	7.05	3.71	3.38
<i>P</i>	—	—	0.004	0.002	0.031	0.042

2.3 各组非酒精性脂肪性肝病患者治疗前后肝硬度与脂肪含量的变化

干预后, 联合治疗组脂肪含量均小于治疗组、对照组

(*P*<0.05)。干预前、后对比不同组别肝硬度, 差异无统计学意义 (*P*>0.05)。见表 3。

表 3 各组非酒精性脂肪性肝病患者治疗前后肝硬度与脂肪含量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肝硬度 (kpa)	脂肪含量 (dB/m)	
对照组	干预前	22	8.3±2.2	296±24.9
	干预后	22	8.2±2.9	280±18.6
治疗组	干预前	34	8.4±0.9	297±28.6
	干预后	34	8.4±1.3	270±21.3
联合治疗组	干预前	40	8.3±2.6	300±20.3
	干预后	40	8.3±2.4	258±17.9
<i>P</i>	—	—	>0.05	0.000

注 :TC、TG、HDL、LDL 单位 :mmol/L 脂肪含量 :dB/m。

3 讨论

NAFLD 发病机制复杂,有关肠道微生物失调有以下研究:肠-肝轴出现失衡表现,在 1998 年针对肠-肝轴概念提出,其指明肠道屏障功能在受到损伤后,会对肠道通透性进行改变,促使肠道内细菌、代谢产物经过门脉系统,逐渐进入肝脏,导致肝脏出现免疫应答,而肝脏无法清除的细菌及代谢产物,会再次进入肠道,致使肠道屏障受损加重,肝脏炎症病情加重。相关研究中,肠道菌群出现失调,一方面会导致肠道屏障功能受到损伤,增加肠黏膜的通透性,激活机体毒素-Toll 样受体(TLR)表现;而 TLR 激活后可启动核因子- κ B(NF- κ B)通路,对机体的免疫系统进行激活,并对促炎基因应答产生促进作用,诱导肝脏炎症级联反应正反馈。另一方面乙醇产生微生物得到增加,过多的乙醇代谢会增加还原性辅酶,加重肝脏炎症及脂肪肝病情,最终导致 NAFLD 的发生。肠道微生物出现失调,肝脏自身代谢也受到改变,R 胆汁酸代谢紊乱出现,对法尼醇 X 受体信号通路进行抑制,从而进一步干扰 TLRs 参与免疫途径,影响血清缬氨酸、丙氨酸、酪氨酸代谢,促进 NAFLD 发生发展加重;肠道菌群失调会对脂肪代谢产生影响,致使游离胆固醇、其他脂质代谢物出现明显增高,线粒体功能也会逐渐发生障碍,氧化、内质网应激表现加重,进而促使肝脏炎症的发生。研究中所用利拉鲁肽,属于 GLP-1 类似物,相对比人 GLP-1 所具同源性高度一致,人 GLP-1 可结合并激活人 GLP-1 受体,而 GLP-1 则属于葡萄糖依赖性肠促胰岛素的一种,相关研究中表明,其可增加脂肪酸氧化,进而对肝脏脂肪病变以及表现氧应激改善,在非酒精性脂肪肝之中,所具改善作用较为明显。GLP-1 调脂机制,表现在肝脏 APOE 蛋白表达增加,或是脂联素水平上调,显著降低总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG),减少低密度脂蛋白(LDL)的水平。

本研究基于健康指导的基础上,增加双歧杆菌四联活菌胶囊及利拉鲁肽的使用。本研究中对照组方案为健康宣教(低脂饮食指导、有氧运动结合),不使用药物干预;治疗组给予健康教育+利拉鲁肽(0.6mg、1.2mg、1.8mg 分别皮下注射 qd 1 周、1 周、10 周);联合治疗组则采取健康教育、双歧杆菌四联活菌胶囊(1.5g/次 tid)、利拉鲁肽治疗 NAFLD;研究结果显示,总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯(TG)、脂肪含量平均值都有所降低,高密度脂蛋白(HDL)也有所升高,消除未干预前各个血脂指标及脂肪衰减度、肝硬度影响后。结果指出,患者饮食改变、运动指导后,联合双歧杆菌四联活菌胶囊及利拉鲁肽的应用,可有效降低患者总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯(TG)、脂肪含量,升高其高密度脂蛋白(HDL)($P<0.05$);干预前、后对比不同组别肝硬度差异无统计学意义($P>0.05$);由此表明,双歧杆菌四联活菌胶囊、利拉鲁肽联合应用的疗效优于单一治疗。NAFLD 的治疗方案益生菌使用机制如下:(1) 益生菌可对 NAFLD 患者进行肠道

菌群紊乱状态改善,对肠道微生态系统进行修复。此次所选择药物可补充正常肠道菌群,并对肠黏膜屏障进行改善,从而增强肠道定植所具抵抗力,进而有效抑制乙醇微生物的生长,促进调节肠道菌群的平衡,调节患者肠道-肝脏所存失衡轴,借助肝脏,可减弱细菌炎症表现级联反应,进而影响 LPS/ 正常信号的传导,避免肝脏等系统所发生炎症反应,延缓或预防酒精性脂肪肝的非炎症进展。(2) 可改善肝脏胆汁酸代谢、调节 FXR 信号通路和影响氨基酸代谢,进一步预防 NAFLD 的进展。然而,益生菌如何借助对肠道微生物群调节,进而预防 NAFLD,目前临床尚无清楚定论。NAFLD 使用利拉鲁肽治疗机制,主要因其中所含有活性成分 GLP-1,对食欲进行抑制,减少患者食物摄入量,从而有效减轻患者体重,并改善脂质代谢;同时,其所含有活性成分 GLP-1,作为一种葡萄糖依赖性肠促胰岛素,可增加肝脏 apoE 蛋白的表达,或上调脂联素水平,促进脂肪酸氧化,从而改善肝脏脂肪病变及氧化应激程度,降低总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)及低密度脂蛋白(LDL)水平,并显著改善非酒精性脂肪肝疾病。本次研究患者的肝硬度虽有所下降,但是下降不明显,存在多方面原因,如样本量较少,干预时间与随访时间较短等,日后在临床上可增加样本量以提高研究结果的准确性。此次研究样本量虽少,但也在一定程度上表明在非酒精性脂肪肝的临床治疗中,联合应用益生菌、利拉鲁肽所得效果优于单一治疗方案。

参考文献

[1] DIEHL A M, DAY C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med,2017,377(21):2063-2073.

[2] XIAO J, GUO R, FUNG M L, et al. Therapeutic approaches to non-alcoholic fatty liver disease: past achievements and future challenges[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2013,12(2):125-135.

[3] SYKES A P, KEMP G L, DOBBINS R, et al. Randomized efficacy and safety trial of once-daily remogliflozin etabonate for the treatment of type 2 diabetes[J]. Diabetes, Obesity and Metabolism,2015,17(1):98-101.

[4] 牛海艳,李海,丁玉平.非酒精性脂肪肝的治疗研究进展[J].临床肝胆病杂志,2018,34(2):436-437.

[5] 郑贤干,王教常,王益训,等.双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对非酒精性脂肪肝患者肝功能及炎症因子的影响[J].中国药师,2015,18(6):975-977.

[6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南[J].传染病信息,2018,31(5):393-402.