

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2019.05.007

• 临床报道 •

柔肝健脾活血利湿方对肝硬化患者肠道菌群的影响

弋龙江 裴浚淦

汝州市第一人民医院消化内科, 河南汝州 467500

肝硬化是消化系统常见病,是由一种或多种病因长期、反复作用于肝脏而导致的慢性、进行性、弥漫性肝损害。肝硬化患者常表现为肠黏膜屏障受损、肠壁通透性增加^[1],从而容易导致肠道内细菌移位和内毒素血症,如不及时进行治疗,容易导致肠源性内毒素血症、肠膜炎或肝癌的发生,严重威胁患者的生命健康。研究^[2]表明,肝硬化及其诸多并发症(门静脉高压、自发性腹膜炎、肝癌等)的发生都与肠道菌群失衡有密切关系;而目前西医治疗肠道菌群失衡以补充肠道益生菌为主,其作用有限且有较高的复发率。近年来研究^[3]表明,中医药治疗肝硬化可弥补西药的短板,同时能够显著改善预后,提高临床疗效。基于此,本研究旨在探讨柔肝健脾活血利湿方对肝硬化患者肠道菌群的影响,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月—2018 年 5 月本院收治的 74 例肝硬化患者,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 37 例。对照组,其中男 24 例,女 13 例;年龄 35~68 岁,平均年龄(46.27±8.26)岁;病程 1~10 年,平均病程(6.98±2.05)年。观察组,其中男 23 例,女 14 例;年龄 34~66 岁,平均年龄(46.31±8.23)岁;病程 2~9 年,平均病程(7.02±2.01)年。2 组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《肝硬化中西医结合诊疗方案》^[4]中乙型肝炎肝硬化的诊断标准,且依据临床症状、体征、影像学检查结果等确诊;②未服用过治疗肝硬化的药物;③患者及其家属对研究内容知情,自愿参与并签署知情同意书。

排除标准:①伴有其它病毒性肝炎或肝硬化;②伴有其他胃肠道疾病、肝胆疾病及严重脏器疾病;③近期使用过抗菌药物或影响肠道菌群的药物及免疫调节剂等;④妊娠、哺乳期妇女,精神病患者。

1.3 治疗方法

2 组患者入院后均接受护肝、利尿、纠正水、电解质平衡、降低门脉压及营养支持等对症治疗。对照组采用口服双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊药厂有限公司,国药准字 S10950032)治疗,2 粒/次,3 次/d,饭后温水送服。观察组采用柔肝健脾活血利湿方治疗,方药组成:生黄芪 50 g,生白术 50 g,丹参 30 g,鳖甲 20 g,白芍 15 g,白茅根 30 g,赤芍 20 g,生晒参 10 g,茯苓 15 g,莪术 10 g,郁金 15 g,水红花子 10 g,陈皮 6 g,甘草 3 g,1 剂/d,将上述药物水煎至 200 mL,早晚温服。2 组均连续治疗 4 个月。

1.4 观察指标与疗效判定标准

取 2 组患者治疗前后粪便标本 10 g,采用光冈氏法检测其中大便肠球菌、酵母菌和双歧杆菌的数量;于治疗前后采集 2 组患者晨起空腹静脉血 5 mL,使用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和总胆红素(TBIL)的含量;观察并记录 2 组不良反应(腹泻、腹痛、乏力)的发生情况。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计学软件处理研究数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组肠道菌群数量比较

治疗后,2 组患者大便肠球菌和双歧杆菌的数量显著多于治疗前($P<0.05$ 或 $P<0.01$),酵母菌数量显著少于治疗前($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且观察组增多或减少的程度明显大于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 1。

2.2 2 组肝功能比较

治疗后,2 组 ALT、AST、TBIL 等肝功能指标显著低于治疗前($P<0.01$),且观察组显著低于对照组($P<0.01$)。见表 2。

表 1 2 组患者肠道菌群数量比较($n=37$, LgN/g , $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	大肠杆菌	酵母菌	双歧杆菌
对照组	治疗前	7.92 $\pm$ 1.19	4.61 $\pm$ 0.77	7.60 $\pm$ 1.77
	治疗后	8.52 $\pm$ 1.04*	3.93 $\pm$ 0.70*	8.38 $\pm$ 1.01*
观察组	治疗前	7.93 $\pm$ 1.18	4.60 $\pm$ 0.78	7.58 $\pm$ 1.79
	治疗后	9.15 $\pm$ 1.12** Δ	3.03 $\pm$ 0.57** $\Delta\Delta$	9.49 $\pm$ 1.06** $\Delta\Delta$

与治疗前比较* $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组比较 Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$

表 2 2 组患者肝功能比较($n=37$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)
对照组	治疗前	2.94 $\pm$ 1.17	2.98 $\pm$ 0.97	2.58 $\pm$ 1.37
	治疗后	1.94 $\pm$ 1.01**	1.43 $\pm$ 0.72**	1.40 $\pm$ 0.78**
观察组	治疗前	2.93 $\pm$ 1.19	2.97 $\pm$ 0.95	2.60 $\pm$ 1.36
	治疗后	1.15 $\pm$ 0.87** $\Delta\Delta$	0.95 $\pm$ 0.51** $\Delta\Delta$	0.81 $\pm$ 0.33** $\Delta\Delta$

与治疗前比较** $P<0.01$; 与对照组比较 $\Delta\Delta$ $P<0.01$

2.3 2 组不良反应发生率比较

治疗期间, 对照组出现 1 例腹泻, 总不良反应发生率 2.70%(1/37); 观察组出现 1 例腹泻, 1 例腹痛, 总不良反应发生率 5.41%(2/37); 组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

肝脏和胃肠道都是营养物质吸收、代谢的重要场所, 二者起源于同一胚层, 因而在解剖和功能方面有着诸多联系。肝硬化的发生常会导致患者的肝功能、机体免疫力及肝细胞解毒能力下降, 并形成门静脉高压, 使得肠-肝屏障受损, 肠道内的菌群失调, 从而容易诱发细菌感染、脓毒血症等, 同时肠道菌群失调也会造成肝功能障碍进一步加重, 对肝硬化患者的预后造成不良影响。双歧杆菌三联活菌胶囊用于肝硬化的辅助治疗, 可直接为肠道补充有益菌, 拮抗、抑制致病菌的繁殖, 同时在肠道表面形成菌群屏障, 保护肠黏膜; 然而其本身并不能对肝硬化患者的整体生理功能进行有效调节, 因此整体疗效欠佳。双歧杆菌三联活菌胶囊联合中药治疗肝硬化比单用双歧杆菌三联活菌胶囊更能改善患者肝功能, 降低血清内毒素水平, 修复、保护肠道屏障功能^[5]。

肝硬化归属于中医“鼓胀”、“积聚”等范畴, 多与外邪侵体、饮酒内伤、情志不畅等有关, 其病机为肝气郁滞、脾虚痰瘀、水湿内生, 治疗以柔肝健脾、活血利湿为原则。本研究观察柔肝健脾活血利湿方对肝硬化患者肠道菌群的影响, 方中生黄芪补气活血、利水消肿; 生白术补气益肝、利水渗湿; 丹参活血止痛、祛

瘀调经; 鳖甲滋阴潜阳、软坚散结; 白芍柔肝消肿、祛瘀养血; 白茅根凉血清热、利尿渗湿; 赤芍散瘀清热、凉血止痛; 生晒参补气健脾、生津安神; 茯苓健脾宁心、和胃利水; 莪术行气消积、破血止痛; 郁金清心凉血、行气解郁、利湿退黄; 水红花子消积消肿、健脾利水; 陈皮燥湿理气、健脾化痰; 甘草调和药性; 诸药联用共奏柔肝健脾、活血利湿之功。现代药理学研究表明, 赤芍能够通过诱导肝细胞色素 P-450 抗脂质过氧化物的形成而起到保肝作用; 茯苓可通过调节网状内皮系统的免疫功能保护肝脏; 丹参可以改善肝脏的微循环障碍, 控制肝纤维化胶原蛋白的合成, 促进受损肝细胞的恢复; 黄芪、生晒参和白术等均可提高干细胞的核糖核酸、蛋白质含量, 抑制肝脏的脂质过氧化反应, 抑制金属蛋白酶组织抑制物-1 的合成, 抗纤维化; 此外莪术、郁金和水红花子均有活血祛瘀的作用, 可改善肝脏的缺血状态。本研究结果显示, 治疗后观察组肝功能指标显著低于对照组, 提示柔肝健脾活血利湿方能明显改善肝硬化患者的肝功能。

肝硬化患者肠内的菌群数量常表现为肠杆菌属、梭杆菌属、变形杆菌属、肠球菌属、链球菌属、机会性致病菌数量增加, 双歧杆菌属和乳杆菌属数量减少^[6]。有研究^[7]表明, 以柔肝健脾活血利湿方干预肝硬化大鼠, 发生细菌移位的大鼠数量显著减少, 肠黏膜组织损伤情况也有所改善; 同时以正常剂量的柔肝健脾活血利湿方喂养正常大鼠, 大鼠体重、肠黏膜均无明显变化。本研究结果显示, 治疗后观察组大便肠球菌和双歧杆菌的数量显著多于对照组, 酵母菌的数

(下转第 253 页)

刺激所选耳穴可达到更好的清热、祛湿、行气的效果；其中以王不留行籽贴压耳穴，既能刺激穴位，且安全无痛，无不良反应。本研究结果表明，观察组总有效率显著高于对照组，血尿酸水平明显降低，湿热体质分数明显低于治疗前及对照组，提示火罐疗法联合耳穴贴压治疗湿热质 HUA 疗效显著，能明显改善患者血尿酸水平和湿热体质。

本研究通过采用中医外治法结合生活指导对 HUA 偏颇体质进行干预，发现 HUA 患者的血尿酸水平和湿热质评分均能得到较为满意的改善，这为临床防治 HUA 提供了新的思路和方法，但在临床中仍需要严格掌握中医外治法的适应证、禁忌证及操作规范，且通过该方法治疗后 HUA 的复发情况还需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 潘婉敏, 欧阳北江生. 高尿酸血症分型与中医体质类型的相关性研究[J]. 辽宁医学杂志, 2015, 29(4): 216-219.
- [2] 黄慧贤, 陈素珍, 王世强, 等. 中青年高尿酸血症与中医体

质类型相关性研究[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(2): 488-493.

- [3] 李显红, 陈刚毅. 原发性高尿酸血症患者中医体质分布及其相关指标研究[J]. 新中医, 2018, 50(4): 96-98.
- [4] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 830-832.
- [5] 王琦. 9 种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(4): 1-8.
- [6] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 3-7.
- [7] Brodov Y, Behar S, Boyko V, et al. Effect of the metabolic syndrome and hyperuricemia on outcome in patients with coronary artery disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Study) [J]. Am J Cardiol, 2010, 106(12): 1717-1720.
- [8] 孙慧, 张莎莎, 连炜炜. 中药清湿热解毒配方颗粒治疗高尿酸血症的临床疗效及安全性评价[J]. 药学实践杂志, 2016, 34(1): 79-82, 92.

(收稿日期: 2019-06-24)

(上接第 250 页)

量显著少于对照组，而 2 组不良反应发生率无显著差异，表明柔肝健脾活血利湿方能够明显改善肝硬化患者的肠道菌群失调，并具有较高的安全性。

综上所述，柔肝健脾活血利湿方能明显改善肝硬化患者的肠道菌群失调情况和肝功能，且安全性较高。然而本研究时间、样本量有限，柔肝健脾活血利湿方治疗肝硬化的长期效果仍有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 徐卫华, 吴性江, 黎介寿. 肝硬化和肠道通透性[J]. 肠外与肠内营养, 2001, 8(2): 114-118.
- [2] 郭栗良子, 王立生. 肝硬化患者肠道菌群失衡的研究现状[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(1): 104-108, 113.
- [3] 朱兰, 韩涛. 茯苓桂枝白术甘草汤治疗肝硬化腹水的临床

研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1418-1420.

- [4] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊治方案[J]. 现代消化及介入诊疗, 2005, 10(2): 119-121.
- [5] 卜仁梅, 傅石明. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合大黄赤芍汤对肝硬化患者内毒素血症及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(5): 676-678.
- [6] 解洪银, 杨长青. 肠道菌群与肝病[J]. 肝脏, 2017, 22(3): 195-197.
- [7] 周兵, 柏正平, 朱克俭, 等. 柔肝健脾活血利湿方对肝硬化大鼠肠屏障的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(6): 438-441, 445.

(收稿日期: 2019-04-18)