

芪黄口服液治疗肝硬化患者肠道菌群紊乱的临床研究

贾德兴 许 蕾 苏 芬 赵建强 于东平 伦秀英

内容提要 目的:研究芪黄口服液对肝硬化患者肠道菌群紊乱疗效及血浆内毒素水平的影响。方法:70例肝硬化患者随机分为对照组和治疗组,并用相应药物治疗,观察两组患者治疗前后症状变化,定量检测大便常见的厌氧菌、需氧菌及血浆内毒素。结果:治疗组在治疗后需氧菌量较治疗前明显下降,厌氧菌量明显升高,肠道菌群比例得到明显改善,临床症状改善,血浆内毒素明显降低,与对照组比较,差异有显著性($P<0.05$)。结论:芪黄口服液能改善肠道菌群比例,使肠道厌氧菌数量增加,减少肠源性内毒素的产生、吸收,显著降低血浆内毒素水平,从而达到减轻肝损伤和改善病情。

关键词 芪黄口服液 肝硬化 肠道菌群紊乱 肠源性内毒素

Clinical Study on Effect of Qihuang Oral Liquid to Enteric Flora Disturbance and Serum Endotoxin Level in Patients of Liver Cirrhosis JIA De-xing, XU Lei, SU Fen, et al Weifang Municipal People's Hospital, Shandong (261041)

Objective: To study the effect of Qihuang oral liquid (QHOL) in treating enteric flora disturbance and serum endotoxin level of liver cirrhosis patients. **Methods:** Seventy patients suffering from liver cirrhosis were randomized into the control group and the QHOL treated group. The symptomatic changes, quantitative determination of anaerobic and aerobic flora in feces as well as serum endotoxin level were observed before and after treatment. **Results:** In comparison with the control group, the treated group revealed a significantly better effects ($P<0.05$) in the following parameters: (1) reduction in aerobic and increase in anaerobic flora, thus to improve the ratio of enteric flora; (2) improvement in clinical symptoms; (3) lowering in serum endotoxin level. **Conclusion:** QHOL might alter the ratio of enteric flora by increasing anaerobics, a significant lowering of enterogenic endotoxin production and absorption, hence obviously reduced serum endotoxin level was induced which might correlate to the improvement in symptoms and liver damage.

Key words Qihuang oral liquid, liver cirrhosis, enteric flora disturbance, enterogenic endotoxin

动物实验及临床研究发现肝硬化时存在肠道菌群紊乱^[1],并与肠源性内毒素血症、肠道细菌移位、自发性细菌性腹膜炎有关。我们用芪黄口服液(自拟方)对其改善肠道菌群比例,减轻内毒素血症进行了观察。旨在探讨肝硬化患者肠道菌群紊乱的有效治疗药物。

B级20例,C级8例。治疗组35例,男29例,女6例;年龄(45.0 ± 11.2)岁;病程1~10年,平均(5.64 ± 4.04)年;肝功能Child-Pugh分级:A级9例,B级17例,C级9例。在年龄、性别、病程及肝功能分级方面两组均具有可比性($P>0.05$)。

临 床 资 料

70例乙型肝炎后肝硬化患者均为1999年1月~2000年9月本院门诊(30例)及住院(40例)病例。临床诊断参照1995年全国病毒性肝炎会议修定的病毒性肝炎分型诊断标准。对符合肝硬化诊断标准的患者按就诊先后顺序随机分为两组。对照组35例,男26例,女9例,年龄(43.0 ± 8.7)岁;病程1~15年,平均(5.82 ± 4.28)年;肝功能Child-Pugh分级:A级7例,

方 法

1 芪黄口服液的制备方法 组成:熟大黄5g,黄芪9g,木香4g,苯甲酸钠0.3%,蔗糖10%。工艺流程:取黄芪、大黄、木香加水浸泡1h后,煎煮1h,过滤,滤渣加水重复煎煮3次,滤液合并,静置24h,取上清液浓缩至1:0.5(每毫升相当于原生药0.5g),加入防腐剂和矫味剂,充分搅拌至溶解、过滤,滤液分装为每瓶250ml,113℃高压灭菌30min即可。

2 治疗方法 对照组为常规治疗,如应用一般保肝药物、护肝片(成分:五味子、柴胡、茵陈、板蓝根、猪

胆汁粉、绿豆粉。每片重 0.35g,由黑龙江省五常葵花药业有限公司生产)3 片,每天 3 次;心肝宝(成分:人工冬虫夏草菌丝粉,每粒 0.25g,由河北长天药业有限公司生产)4 粒,每天 3 次;复合氨基酸胶囊(成分:8 种人体必需氨基酸、11 种维生素及细胞代谢辅酶、5-羟基邻氨基苯甲酸,每粒 350mg,由深圳万和制药有限公司生产)2 粒,每天 3 次;维生素 C 2g、ATP40mg、辅酶 A 100u、肌苷 0.4g 加入 10% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注,每天 1 次,并酌情使用利尿剂等,疗程 20 天。治疗组在上述常规治疗的基础上加芪黄口服液每次 20ml,每天 2 次,疗程 20 天。

3 观察指标及方法

3.1 粪便菌群检测 (1)标本收集:取新鲜粪便 5~10g,置于无菌小瓶内,立即用橡胶塞封口,15min 内送检。(2)稀释及接种:取 0.1~2.0g 粪便加入 10 倍稀释液管中,做倍比稀释至第 10 管。取相应稀释度的匀浆液 0.05ml,滴入选择性和非选择性培养基上。(3)培养方法:选择肠道菌群中具有代表性的需氧菌和厌氧菌 6 种,其中需氧菌 2 种(大肠杆菌、肠球菌),厌氧菌 4 种(总厌氧菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌)。需氧菌置 35℃ 培养箱内培养 24h 后观察结果并计数,厌氧菌置 35℃ 厌氧培养箱培养 48h(双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌培养基为上海信谊药厂提供)后观察结果并计数。

3.2 血浆内毒素测定 治疗前后采用改良偶氮基质显色法,萤试剂盒(II)定量检测血微量内毒素,试剂盒由上海医学化验所提供。

4 统计学方法 两组间计数资料比较采用 χ^2 检验,两均数间的差异采用 t 检验,多组均数间的差异采用方差分析(F 检验)及 q 检验,由 SPSS 软件处理。

结 果

1 临床症状疗效标准 显效:食欲好转,腹胀消失,大便顺畅,每天 1 次。好转:腹胀减轻,大便每天 1~2 次,性状好转。无效:用药前后腹胀无减轻,大便次数及性状无变化。

2 疗效 治疗组 35 例,显效 16 例(45.7%),有

效 14 例(40.0%),无效 5 例(14.3%),总有效率 85.7%,对照组 35 例,显效 6 例(17.1%),有效 16 例(45.7%),无效 13 例(37.1%),总有效率 62.9%。两组显效率和总有效率比较差异有显著性($P<0.05$)。

3 两组患者治疗前后肠道菌群检测结果 见表 1。对照组患者治疗前后肠道需氧菌(大肠杆菌、肠球菌)及厌氧菌(总厌氧菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌)数量无变化。而治疗组患者治疗后需氧菌数量较治疗前明显下降($P<0.05$),厌氧菌数量较治疗前明显升高($P<0.05$),治疗组治疗后肠道菌群变化与对照组比较差异有显著性($P<0.05$)。

4 两组患者治疗前后血浆内毒素含量(ng/L)测定结果 治疗组治疗前为 7.74 ± 0.71 ,治疗后为 6.94 ± 0.85 ($t=8.0, P<0.01$);对照组治疗前为 7.73 ± 0.63 ,治疗后为 7.58 ± 0.93 ($t=1.80, P>0.05$)。治疗后两组比较差异有显著性($F=8.12, P<0.05$)。

5 两组患者治疗前后肝功能变化情况 治疗组谷丙转氨酶(ALT)、血清胆红素(STB)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)恢复正常例数分别为 22 例(62.9%)、15 例(42.9%)、6 例(17.1%);对照组依次分别为 10 例(28.6%)、7 例(20.0%)、6 例(17.1%)。两组比较 ALT、STB 复常率差异有显著性($\chi^2=8.29, P<0.01$); $\chi^2=4.24, P<0.05$), γ -GT 两组复常率差异无显著性。

讨 论

健康人肠道菌群中双歧杆菌、拟杆菌约各占总菌量的 50% 左右,大肠杆菌、肠球菌总计不超过 1%,双歧杆菌是厌氧的优势菌,能通过磷壁酸与肠粘膜上皮结合,与肠道内的其他厌氧菌共同作用定植于肠粘膜深层,形成肠道粘膜的生物学屏障,从而阻止各种有害致病菌在肠道内的定植。肝硬化患者肠道中常驻菌(双歧杆菌、拟杆菌)数量明显减少或消失,失去肠道内优势菌地位,引起粘膜定植力下降,导致过路菌(大肠杆菌)大量繁殖,转为优势菌⁽²⁾;大肠杆菌过度繁殖可导致患者出现食欲不振、腹胀、腹泻,或腹泻与便秘交替,可使患者血中内毒素升高,肠道细菌移位导致自发性

表 1 两组患者治疗前后肠道菌群检测结果比较 ($\lg\text{u/g}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>		大肠杆菌	肠球菌	总厌氧菌	双歧杆菌	乳酸杆菌	拟杆菌
治疗	35	治疗前	8.97 ± 1.03	9.37 ± 1.03	11.64 ± 0.91	9.57 ± 1.17	10.45 ± 1.29	7.47 ± 1.77
		治疗后	$8.29 \pm 0.84^{* \Delta}$	$8.56 \pm 0.91^{* \Delta}$	$12.28 \pm 0.61^{* \Delta}$	$10.20 \pm 0.86^{* \Delta}$	$11.09 \pm 0.82^{* \Delta}$	$8.62 \pm 1.05^{* \Delta}$
对照	35	治疗前	8.93 ± 0.97	9.33 ± 1.38	11.48 ± 1.11	9.42 ± 1.03	10.31 ± 1.11	7.74 ± 1.36
		治疗后	8.80 ± 0.92	9.21 ± 1.39	11.71 ± 0.97	9.55 ± 1.13	10.44 ± 1.08	7.88 ± 1.42

注:与本组治疗前比较, $^{*}P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$

细菌性腹膜炎的发生,进一步加重肝、肾损害,使病情恶化、出现腹水、肝性脑病、肝肾综合征、上消化道出血等并发症。

肝硬化肠道菌群紊乱的防治,多采用喹诺酮类药物抑制肠道革兰氏阴性需氧菌过度生长,但这些药物均有不同程度的胃肠道反应如头痛、头晕、睡眠不良、过敏性肾炎等,长期应用本类药物易致肝损害⁽³⁾。近年来,治疗肝硬化肠道菌群紊乱以补充具有活性的常驻菌来改善或恢复正常肠道微生态环境和菌群比例,从而遏制致病菌的增殖与侵害,如用双歧杆菌制剂、乳酸杆菌制剂等。但以上制剂临床作用单一,疗效受抗菌素影响较大。此外,制造双歧杆菌的活菌困难,且价格较贵,保存与质控均有一定难度。

芪黄口服液(自拟中药方)中大黄能清热解毒、泻下通便、逐瘀通经、凉血止血,适用于胃肠实热结滞便秘、腹痛、壮热、烦躁、火热吐血、衄血、湿热下利、粘滞不爽、湿热黄疸、肝火目赤肿痛。现代研究证实大黄所含大黄酸、大黄素可抑制病原体蛋白质和核酸的合成,具有广谱抗菌抗病毒作用,对大肠杆菌、痢疾杆菌、金黄色葡萄球菌均有较强的抑制作用^(4,5),其所含有的鞣质,可起收敛、止泻作用。其致泻有效成分是结合型蒽甙,通过兴奋大肠平滑肌上的 M 受体,使肠蠕动增加,减轻胀气;并能促进血清谷丙转氨酶复常,肝细胞肿胀、变性、坏死程度明显减轻⁽⁶⁾,促进胆汁分泌等作用,其在肝炎、胆囊炎、胆石症的治疗中广为应用。黄芪具有补气升阳、益卫固表、托毒生肌、利水退肿作用,用于脾肺气虚或中气下陷之证,食少便溏或泄泻。现代医学研究表明黄芪能提高机体的非特异性及特异性免疫功能,增强抗御病原体感染的能力⁽⁷⁾,对大肠杆菌、白喉杆菌、肺炎球菌等多种细菌有抑制作用,并且有强心、利尿等作用。临床研究证明,黄芪可阻抑肝纤维化发展,甚至使已形成的肝硬变逆转,血清纤维化标志正常化率明显高于安慰剂组⁽⁸⁾。

木香能行气止痛、健脾消食,适用于脾胃气滞,食少腹胀而痛,湿热泻痢、黄疸,偏于行肠胃系统的滞气,常用于肠胃气滞而引致的胃脘痛、胃脘胀闷、多噎、腹痛等症;用于中虚气滞、大便溏薄最宜。药理研究证实木香对痢疾杆菌、大肠杆菌及伤寒杆菌也有抑制作用,

并通过兴奋迷走神经,减轻胃肠胀气。

本研究表明芪黄口服液能有效抑制大肠杆菌、肠球菌的过度生长,改善肠道菌群比例,使肠道厌氧菌数量增加,并促进肠蠕动,减轻肠道瘀血、水肿,使肝硬化患者肠道菌群紊乱得以明显改善(治疗组在服用芪黄口服液后食欲增加,腹胀明显减轻或消失,大便次数及性状恢复正常)。

如果说多种特异性肝损伤是对肝脏的第一次打击,在肝炎发生发展过程中肠源性内毒素血症形成后,由内毒素激活枯否细胞等所释放的细胞因子与炎症递质等对肝组织的毒性作用及其引发的肝微循环障碍,则会使肝损伤不断加重,甚至肝功能衰竭,则是对肝脏的第二次打击^(9,10)。芪黄口服液能明显抑制肠源性内毒素的产生、吸收,显著降低血浆内毒素水平,减轻肝损伤和改善病情,同时还具有保肝利胆、抗肝纤维化和增强机体的免疫功能的作用。

参 考 文 献

1. 陈穗,陈桂明,严虹,等. 肝炎后肝硬化肠道菌群变化初步分析. 中华消化杂志 1995;15(2):75—77.
2. 华静,李继强,曾民德,等. 肝硬化患者肠道菌的研究. 中华肝病杂志 1998;2(2):79—81.
3. Hadimeri H, Almroth G, Cederbrant K, et al. Allergic nephropathy associated with norfloxacin and ciprofloxacin therapy. Report of two cases and review of the literature. Scand J Urol Nephrol 1997;31(5):481—485.
4. 陈德昌,景炳文,杨兴易,等. 大黄对胃肠功能衰竭的治疗作用. 解放军医学杂志 1996;21(1):24—26.
5. 陈德昌,景炳文,张翔宇,等. 大黄对肠粘膜屏障保护作用. 中国危重病急救医学 1994;6(6):329.
6. 高水清,羊长勤. 单味大黄治疗亚急性重型肝炎、重型慢活肝 16 例报告. 中华传染病杂志 1988;1(1):60—61.
7. 侯云德,宋代军,傅丰水,等. 黄芪生物活性的有效部分研究. 中西医结合杂志 1984;4(7):420.
8. 马红,王宝恩,陈翌阳,等. 黄芪对肝纤维化治疗作用的实验研究. 中华肝病杂志 1997;1(1):32—33.
9. 韩德五. 肝功能衰竭的发病机制的研究——肠源性内毒素血症假说. 中华肝病杂志 1995;3(3):134—137.
10. 武希润,郭文栋,马学惠,等. 大黄对暴发性肝衰竭肝损伤及肝再生的影响. 中华肝病杂志 1999;3(3):179.

(收稿 2000-12-25 修回 2001-03-24)