

甘草酸二铵肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌对 NAFLD 患者炎症指标和肝损伤的影响

颜殷红, 雷晓毅, 傅鹭华(厦门大学附属第一医院消化内科, 福建 厦门 361000)

摘要:目的 探讨甘草酸二铵肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌对非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者炎症指标和肝损伤的影响。方法 取2015年4月—2017年6月厦门大学附属第一医院门诊收治的102例NAFLD患者,随机分为观察组和对照组,每组51例。观察组采用甘草酸二铵肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌片治疗,对照组采用甘草酸二铵肠溶胶囊治疗。比较2组患者治疗效果、血脂水平、肝损伤指标、脂质过氧化指标、炎症指标、胰岛素抵抗指标、影响因素的pearson相关性分析、不良反应发生情况。结果 观察组的总有效率(94.1%)显著高于对照组(80.4%)($P<0.05$)。治疗后,观察组血脂(TG、TC、LDL-C、HDL-C)、肝损伤指标(ALT、AST、GGT)及脂质过氧化指标(SOD、T-GSH、MDA)与对照组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组炎症指标(TNF- α 、IL-6、NK- κ B、LPS)和胰岛素抵抗指标(FPG、FINS、HOMA-IR)均显著优于对照组($P<0.05$)。经过pearson相关性分析,SOD、T-GSH活性与肝损伤指标呈负相关($P<0.05$),MDA、TNF- α 、IL-6、NK- κ B、LPS、FINS、HOMA-IR与肝损伤指标呈正相关($P<0.05$)。2组不良反应发生率无统计学差异。结论 甘草酸二铵肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌可有效改善NAFLD患者的肝损伤,可能与改善肝脏的脂质过氧化、炎症反应及胰岛素抵抗有关。

关键词: 甘草酸二铵肠溶胶囊; 双歧杆菌四联活菌; 非酒精性脂肪肝; 肝损伤; 胰岛素抵抗

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2018)11-1713-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.11.026

引用本文: 颜殷红, 雷晓毅, 傅鹭华. 甘草酸二铵肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌对NAFLD患者炎症指标和肝损伤的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1713-1718.

Effects of Diammonium Glycyrrhizinate Enteric Capsule Combined with Bifidobacterium Tetralogy on Inflammatory Indexes and Liver Injury in NAFLD Patients

YAN Yinong, LEI Xiaoyi, FU Luhua(Department of Digestive Medicine, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effects of diammonium glycyrrhizinate enteric capsule combined with bifidobacterium tetralogy on inflammatory indexes and liver injury in patients with nonalcoholic fatty liver(NAFLD). **METHODS** From April 2015 to June 2017, 102 NAFLD patients were randomly divided into 2 groups: the observation group and the control group($n=51$). The observation group was treated with diammonium glycyrrhizinate enteric capsule combined with bifidobacterium tetralogy, while the control group was treated with diammonium glycyrrhizinate enteric capsule. The therapeutic effect, blood lipid level, liver injury index, lipid peroxidation index, inflammatory index, insulin resistance index, pearson correlation analysis and adverse reaction were compared between the 2 groups. **RESULTS** The total effective rate of observation group(94.1%) was significantly higher than that of control group(80.4%) ($P<0.05$). After treatment, blood lipid (TG, TC, LDL-C, HDL-C), liver injury index(ALT, AST, GGT), lipid peroxidation index(SOD, T-GSH, MDA) in observation group were significantly different from that in the control group($P<0.05$). Compared with control group, inflammatory index(TNF- α , IL-6, NK- κ B, LPS), insulin resistance index(FPG, FINS, HOMA-IR) of observation group were significantly better($P<0.05$). After pearson correlation analysis, there was a negative correlation between the activity of SOD, T-GSH and liver injury index($P<0.05$). MDA, TNF- α , IL-6, NK- κ B, LPS, FINS, HOMA-IR were positively correlated with the liver injury index($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the 2 groups. **CONCLUSION** Diammonium glycyrrhizinate enteric capsule combined with bifidobacterium quadruple viable can effectively improve the liver injury in NAFLD patients, which may be related to improving lipid peroxidation, inflammatory reaction and insulin resistance. **KEYWORDS:** diammonium glycyrrhizinate enteric capsule; bifidobacterium tetralogy; non-alcoholic fatty liver(NAFLD); liver injury; insulin resistance

作者简介: 颜殷红, 女, 副主任医师 Tel: 13860163063 E-mail: jingqqrcay@qq.com

近年来, 由于社会的快速发展, 人们生活水平的不断提高, 居民饮食结构发生较大改变, 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生率不断提高^[1]。NAFLD 是与酗酒无关的一种慢性肝病综合征, 主要病理特征是肝实质细胞脂肪变性、脂肪在肝细胞内堆积、弥漫性肝小叶炎症及肝细胞的坏死。该病的发病机制尚未完全清楚, 但与肥胖、高脂血症、胰岛素抵抗、2型糖尿病、代谢紊乱等有密切关系^[2]。甘草酸二铵肠溶胶囊(diammonium glycyrrhizinate enteric capsule, DGEC)是中草药甘草的第三代提取物, 具有保护肝细胞膜, 改善肝功能及抗炎的功效^[3]。国外有研究提出“肠-肝轴学说”, 指肠道微生态紊乱促进了NAFLD的发生、发展, 包括影响脂质在肠道的代谢、促进胰岛素抵抗、干扰胆汁排出等^[4]。双歧杆菌四联活菌片(以下简称“四联活菌片”)是一种益生菌制剂, 可通过改善肠道菌失衡, 调节免疫机制, 从而抑制炎症, 清除毒素等来改善NAFLD。本研究探讨了DGEC联合四联活菌片对NAFLD患者的炎症指标和肝损伤的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料

研究对象选自2015年4月—2017年6月厦门大学附属第一医院门诊收治的102例NAFLD患者, 均经过血脂检查和影像学检查确诊有脂肪肝病。纳入标准: 均符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》2010年修订版中的诊断标准^[4]; 本研究患者均签署知情同意书。排除标准: 酒精性、病毒性及药物性等其他慢性肝炎; 严重肝肾等脏器疾病; 感染性疾病; 遗传性疾病; 恶性肿瘤; 对研究药物过敏; 孕妇及哺乳期患者; 精神疾病; 近1个月应用过激素、微生态制剂、血脂药等。根据随机区组设计法将患者分为观察组和对照组($n=51$)。其中观察组有男性35例, 女性16例, 年龄32~61岁, 平均(38.6±3.4)岁; 对照组有男性34例, 女性17例, 年龄31~63岁, 平均(38.1±4.2)岁。2组患者的一般资料经过统计学分析无显著性意义, 具有可比性。具体见表1。

1.2 治疗方法

2组患者均严格禁酒, 给予饮食指导和运动指导, 控制体质量。对照组给予DGEC(正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字H20040628)治疗,

150 mg tid, 于餐前0.5 h服用; 观察组在此基础上加用四联活菌片(杭州龙达新科生物制药有限公司, 国药准字S20060010)治疗, 1.5 g tid。2组均连续治疗8个月后进行疗效评价。

表1 一般资料的比较

Tab. 1 Comparison of general data

指标	观察组	对照组	χ^2/t	<i>P</i>
例数(男/女)	51(35/16)	51(34/17)	0.045	0.831
年龄/岁	38.6±3.4	38.1±4.2	0.641	0.523
病程/年	3.5±1.1	3.6±1.2	0.426	0.671
BMI/kg·m ⁻²	27.38±3.29	26.49±3.72	1.242	0.218
腰/臀围比值	0.90±0.12	0.91±0.11	0.426	0.671
肝脾CT比值	0.81±0.14	0.79±0.15	0.675	0.501
症状总积分/分	31.25±7.48	30.61±8.13	0.401	0.689

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果 治疗结束后, 根据疗效标准进行评价。

1.3.2 血脂指标 所有研究对象均在治疗前后, 清晨空腹静息0.5 h后, 抽取静脉血4 mL, 以3 000 r·min⁻¹离心15 min, 分离获得血清, 置于-80℃保存待检。采用酶法测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC), 试剂盒来自南京建成生物工程研究所。高密度脂蛋白(HDL-C), 低密度脂蛋白(LDL-C)采用直接法检测, 设备为日本日立7600-120全自动生化分析仪。

1.3.3 肝功能指标 样品采集同“1.3.2”项下方法, 丙氨酸转氨酶(ALT)采用赖氏比色法检测, 天冬氨酸转氨酶(AST)采用单试剂法检测, γ -谷氨酰转氨酶(GGT)采用重氮微板法检测, 试剂盒均来自上海源叶生物科技有限公司, 检测设备为日立7180全自动生化分析仪。

1.3.4 脂质过氧化指标 样品采集同“1.3.2”项下方法, 超氧化物歧化酶(SOD)采用黄嘌呤氧化酶法, 丙二醛(MDA)采用硫代巴比妥酸(TBA)比色分析法, 总谷胱甘肽(T-GSH)采用微板法检测, 试剂盒均来自南京建成生物工程研究所。

1.3.5 炎症指标 样品采集同“1.3.2”项下方法, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)采用化学发光免疫分析法检测, 试剂盒来自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。白介素-6(IL-6)和核因子- κ B(NF- κ B)均采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒均来自上海信裕生物科技有限公司, 内毒素(LPS)采用动态浊度法测定, 试剂盒来自湛江博康海洋生物有限公司。

1.3.6 胰岛素抵抗 样品采集同“1.3.2”项下方法,空腹血糖(FPG)采用葡萄糖氧化酶法检测,空腹胰岛素(FINS)采用放射免疫法检测,试剂盒均来自北京北方生物技术研究所,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)模型公式计算胰岛素抵抗指数: $HOMA-IR = FINS(mIU \cdot L^{-1}) \times FPG(mmol \cdot L^{-1}) / 22.5$ 。

1.3.7 影响因素的pearson相关性分析 分析肝功能指标(ALT、AST)与 SOD、T-GSH、MDA、TNF- α 、IL-6、NK- κ B、LPS、FPG、FINS、HOMA-IR 的相关性。

1.3.8 不良反应发生情况 在整个治疗过程中注意观察 2 组患者不良反应发生情况,如恶心呕吐、腹胀、皮疹、头晕头痛、心悸、血压升高等。

1.4 疗效评价

根据 2011 年版《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见》疗效判定标准^[5]。治愈:治疗后,患者的症状完全消失,血脂、肝功能等指标恢复正常,CT 检查显示脂肪肝消失;显效:治疗后,患者的症状基本消失,血脂、肝功能等指标下降超过 50%,CT 检查显示脂肪肝消失,或下降 2 个级别;有效:治疗后,患者的症状明显好转,血脂、肝功能等指标下降 30%~50%,CT 检查显示脂肪肝下降 1 个级别;无效:治疗后,患者的症状、血脂、肝功能等指标无任何好转,CT 检查显示脂肪肝无明显变化。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对结果进行分析和处理,血脂水平、肝功能指标、脂质过氧化指标、炎性指标、胰岛素抵抗指标为计量资料,用 t 检验方法分析;治疗效果、不良反应发生率为计数资料,用 χ^2 检验方法分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果的比较

观察组的总有效率(94.1%)显著高于对照组(80.4%)($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 治疗效果的比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	51	10(19.6)	25(49.0)	13(25.5)	3(5.9)	48(94.1) ¹⁾
对照组	51	6(11.8)	18(35.3)	17(33.3)	10(19.6)	41(80.4)

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 血脂水平的比较

治疗前 2 组血脂水平无统计学差异;治疗后与治疗前比较,2 组血脂水平变化均有统计学差异($P < 0.05$);观察组 TG、TC、LDL-C 水平均显著低于对照组, HDL-C 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 血脂水平的比较($\bar{x} \pm s, n=51$)

Tab. 3 Comparison of blood lipid levels($\bar{x} \pm s, n=51$)

组别	时间	TG/ mmol·L ⁻¹	TC/ mmol·L ⁻¹	HDL-C/ mmol·L ⁻¹	LDL-C/ mmol·L ⁻¹
对照组	治疗前	3.97±1.71	5.37±1.72	0.77±0.12	3.86±0.52
	治疗后	3.81±1.13 ¹⁾	5.02±1.46 ¹⁾	0.91±0.34 ¹⁾	3.15±0.47 ¹⁾
观察组	治疗前	4.01±1.36	5.41±1.36	0.79±0.11	3.77±0.42
	治疗后	3.47±1.02 ¹⁾²⁾	4.81±1.51 ¹⁾²⁾	1.32±0.36 ¹⁾²⁾	2.64±0.31 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: compared with before treatment, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with control groups, ²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 肝功能指标的比较

治疗前 2 组肝功能指标无统计学差异;治疗后与治疗前比较,2 组肝功能指标均显著下降($P < 0.05$);观察组 ALT、AST、GGT 水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。结果见表 4。

表 4 肝功能指标的比较($\bar{x} \pm s, n=51$)

Tab. 4 Comparison of liver function index($\bar{x} \pm s, n=51$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	GGT/U·L ⁻¹
对照组	治疗前	93.47±6.92	84.53±5.19	101.18±22.68
	治疗后	48.15±3.37 ¹⁾	34.46±4.08 ¹⁾	61.38±5.61 ¹⁾
观察组	治疗前	94.27±5.12	85.59±5.75	102.25±21.24
	治疗后	25.31±2.16 ¹⁾²⁾	23.72±3.46 ¹⁾²⁾	34.46±4.35 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: compared with before treatment, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with control groups, ²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 脂质过氧化指标的比较

治疗前 2 组 SOD、MDA、T-GSH 无统计学差异。治疗后与治疗前比较,2 组 SOD、MDA、T-GSH 变化均有统计学差异($P < 0.05$);观察组 SOD、T-GSH 水平均显著高于对照组,MDA 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。结果见表 5。

表 5 脂质过氧化指标的比较($\bar{x} \pm s, n=51$)

Tab. 5 Comparison of lipid peroxidation indexes($\bar{x} \pm s, n=51$)

组别	时间	SOD/U·mL ⁻¹	MDA/ μ mol·L ⁻¹	T-GSH/ μ mol·L ⁻¹
对照组	治疗前	65.79±9.05	5.95±1.04	327.31±33.75
	治疗后	77.35±6.58 ¹⁾	5.12±1.12 ¹⁾	347.25±27.06 ¹⁾
观察组	治疗前	65.27±7.38	5.88±1.68	331.75±32.32
	治疗后	91.56±8.59 ¹⁾²⁾	4.46±0.89 ¹⁾²⁾	362.61±24.57 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: compared with before treatment, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with control groups, ²⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 血清炎症指标比较

治疗前 2 组炎症指标无统计学差异。治疗后与治疗前比较, 2 组炎症指标变化均有统计学差异 ($P<0.05$); 观察组 TNF- α 、IL-6、NK- κ B、LPS 水平均显著低于对照组 ($P<0.05$)。结果见表 6。

表 6 血清炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=51$)

Tab. 6 Comparison of serum inflammatory indexes ($\bar{x} \pm s, n=51$)

组别	时间	TNF- α / ng·mL ⁻¹	IL-6/ ng·mL ⁻¹	NK- κ B/ ng·L ⁻¹	LPS/ EU·mL ⁻¹
对照组	治疗前	61.15 \pm 7.12	36.74 \pm 4.55	3.57 \pm 0.76	0.528 \pm 0.128
	治疗后	39.74 \pm 6.12 ¹⁾	21.45 \pm 4.36 ¹⁾	2.86 \pm 0.27 ¹⁾	0.485 \pm 0.054 ¹⁾
观察组	治疗前	61.37 \pm 8.11	37.28 \pm 5.48	3.51 \pm 0.63	0.535 \pm 0.113
	治疗后	25.56 \pm 4.12 ¹⁾²⁾	14.39 \pm 4.57 ¹⁾²⁾	2.14 \pm 0.25 ¹⁾²⁾	0.416 \pm 0.035 ¹⁾²⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with control groups, ²⁾ $P<0.05$.

2.6 胰岛素抵抗指标比较

治疗前 2 组 FPG、FINS、HOMA-IR 无统计学差异。治疗后与治疗前比较, 2 组 FPG、FINS、HOMA-IR 均显著变化 ($P<0.05$); 观察组 FPG、FINS、HOMA-IR 均显著低于对照组 ($P<0.05$)。结果见表 7。

表 7 胰岛素抵抗指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=51$)

Tab. 7 Comparison of insulin resistance indexes ($\bar{x} \pm s, n=51$)

组别	时间	FPG/mmL·L ⁻¹	FINS/mU·L ⁻¹	HOMA-IR
对照组	治疗前	7.91 \pm 1.47	10.15 \pm 2.29	3.22 \pm 1.03
	治疗后	7.14 \pm 1.36 ¹⁾	9.31 \pm 2.04 ¹⁾	2.75 \pm 0.68 ¹⁾
观察组	治疗前	7.85 \pm 1.25	10.37 \pm 2.28	3.16 \pm 1.01
	治疗后	6.58 \pm 1.37 ¹⁾²⁾	8.42 \pm 1.48 ¹⁾²⁾	2.08 \pm 0.57 ¹⁾²⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with control groups, ²⁾ $P<0.05$.

2.7 肝功能与相关影响因素的 pearson 分析

经过 pearson 相关性分析, SOD、T-GSH 活性与肝功能指标呈负相关 ($P<0.05$); MDA、TNF- α 、IL-6、NK- κ B、LPS、FINS、HOMA-IR 与肝功能指标呈正相关 ($P<0.05$), 其中以炎症指标与肝功能的相关性最强。结果见表 8。

2.8 不良反应发生率的比较

治疗过程中, 观察组有 5 例出现恶心呕吐、腹泻、腹痛, 对照组有 3 例出现恶心呕吐、腹泻, 2 组不良反应发生率无统计学差异。

表 8 肝功能与相关影响因素的 pearson 分析

Tab. 8 Pearson analysis of liver function and related factors

影响因素	ALT		AST	
	r	P	r	P
SOD	-0.215	0.012	-0.273	0.008
MDA	0.237	0.018	0.252	0.016
T-GSH	-0.205	0.027	-0.197	0.031
TNF- α	0.573	0.000	0.594	0.000
IL-6	0.615	0.000	0.641	0.000
NK- κ B	0.642	0.000	0.675	0.000
LPS	0.683	0.000	0.701	0.000
FINS	0.438	0.000	0.472	0.000
HOMA-IR	0.325	0.006	0.364	0.004

3 讨论

NAFLD 是以肝细胞脂肪性病变为主的慢性肝病, 其病变部位主要在肝小叶, 由遗传-环境-代谢等多种因素导致^[6]。目前, 比较认可的 NAFLD 发病机制是双重打击学说, 第 1 次打击是在胰岛素抵抗基础上产生大量游离脂肪酸(FFA), 而肝脏由于受损对 FFA 氧化作用减弱, 导致脂肪堆积于肝脏; 第 2 次打击则是上述一系列作用, 导致多种细胞因子的大量合成和释放, 引起肝脏炎症, 形成肝炎, 并导致病情逐渐恶化^[7]。

DGEC 是甘草的第 3 代提取物, 是甘草酸二铵和磷脂酰胆碱的脂质复合物, 脂质形态可有效提高 α -甘草酸二铵的溶解性, 进而提高其生物利用度^[8]。其中甘草酸二铵成分包括甘草酸、甘氨酸、盐酸半胱氨酸, 具有类糖皮质激素样作用, 可以抑制花生四烯酸、前列腺素 E 等炎症因子的释放; 还可抑制磷脂酶 A2 活性, 减少氨基酸经环氧合酶和脂氧酶的代谢产物, 进而改善肝细胞损伤^[9]。而磷脂酰胆碱可提高细胞膜流动性和跨膜转运系统, 进而促进肝细胞的修复和再生。临床上, 该药可用于肝硬化、脂肪肝、病毒性肝炎等多种疾病引起的肝损害。因此, DGEC 主要通过抑制肝脏炎症反应和促进肝细胞再生两方面发挥抗肝损伤作用。

在解剖学上, 肝脏通过门静脉循环与肠道密切相关, “肠-肝轴学说”中提到肠道菌群紊乱, 会导致肠道屏障损害, 激活相关免疫反应, 促进肝脏炎症反应, 并且肠道微生态紊乱可影响机体的能量代谢、胰岛素抵抗、胆汁排出等, 这些均与 NAFLD 的发生、发展密切相关^[10]。有研究表明^[11],

NAFLD 患者存在肠道菌群失调, 导致内毒素异常升高, 使肠黏膜屏障损伤, 大量内毒素和细菌进入血液循环, 对肝细胞直接产生损害。因此, 通过修复肠黏膜屏障损伤, 改善其通透性, 有利于 NAFLD 的治疗。四联活菌片是一种微生态制剂, 成分包含婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌等多种益生菌, 主治肠道菌群失调。益生菌对宿主会产生有益作用: 可抑制有害菌生长, 刺激肠道蠕动, 影响脂质代谢; 可调节肠道菌群失调, 促进肠黏膜屏障防御机制的恢复; 调节免疫反应, 抑制炎症, 清除内毒素, 以上作用均可改善 NAFLD。

本研究结果中, 观察组的总有效率(94.1%)显著高于对照组(80.4%)($P<0.05$)。观察组 TG、TC、LDL-C 水平均显著低于对照组, HDL-C 水平显著高于对照组($P<0.05$)。观察组 ALT、AST、GGT 水平均显著低于对照组($P<0.05$)。说明 DGEC 联合四联活菌片对 NAFLD 的效果显著, DGEC 通过直接保护肝细胞膜、改善肝功能来缓解 NAFLD 病症, 而四联活菌片则是间接通过治疗肠道菌群失调, 抑制肠道中的有害病菌, 促进肠道有益菌的生长, 使内毒素、TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平降低, 降低对肝脏的损害, 达到治疗 NAFLD 的目的。

脂肪肝与机体的氧化应激和脂质过氧化反应有密切关系。脂质过氧化反应可影响肝内脂质的代谢, 使脂质在肝内沉积, 又加剧过氧化反应, 使肝组织的抗氧化能力减弱, 导致肝 SOD、T-GSH 活性下降, 引起肝损伤, 导致脂肪肝的形成^[12]。SOD、T-GSH 作为抗氧化剂, 可防止机体受到脂质过氧化损害, 可以通过清除脂质过氧化产物、自由基等, 缓解肝脏的脂质过氧化反应。MDA 是脂质过氧化的终产物, 其水平升高可以使肝细胞发生肿胀、坏死, 因此可以作为评估脂质过氧化损伤程度的有效指标。本研究结果中, 观察组 SOD、T-GSH 水平均显著高于对照组, MDA 水平显著低于对照组($P<0.05$)。说明 DGEC 联合四联活菌片有效改善 NAFLD 患者的脂质过氧化反应, 提示患者肝损害程度有所减轻。

TNF- α 、IL-6 均是重要的促炎因子, 主要由巨噬细胞产生。NAFLD 患者存在脂质代谢紊乱和免疫功能紊乱, 脂肪肝细胞也可分泌大量的 TNF- α 、IL-6 等炎症因子, 这些可能与激活 NK- κ B 介导的

信号通路有关。NK- κ B 是一类重要的转录调控因子, 是调节炎症和免疫反应的关键因子。NK- κ B 信号通路的激活, 会促进大量炎症因子产生, 并级联放大肝脏的炎症反应, 加剧肝脏的纤维化损伤^[13]。LPS 是肝损伤的重要因素, 同样也参与 NAFLD 发病机制。LPS 可引起肠源性内毒素血症, 干扰脂质代谢, 还可激活肝脏 Kupffer 细胞, 促进 TNF- α 、IL-6、NK- κ B 等多种炎症因子的释放, 加重肝损伤, 促进 NAFLD 的发生和发展^[14]。本研究结果中, 观察组 TNF- α 、IL-6、NK- κ B、LPS 水平均显著低于对照组($P<0.05$)。说明两药联合可显著降低 NAFLD 患者的 TNF- α 、IL-6、NK- κ B、LPS 等指标, 推测原因是两药联合通过调节肠道菌群紊乱, 抑制革兰阴性菌生长, 降低 LPS 水平, 防止肠源性内毒素血症发生, 增强肠黏膜上皮的修复能力, 维持肠道黏膜形态和功能的完整性, 进而防止各种作用机制对肝脏的损害。

有研究表明^[15], IR 是 NAFLD 最强的预测因子, 与该病的发生、发展密切相关。IR 可能是 NAFLD 发生的一个早期表现, 可能与肥胖或者合并糖尿病有关^[16]。IR 可减弱胰岛素对脂肪的代谢作用, 促进脂肪增加, 导致高胰岛素血症, 增加游离脂肪酸, 减少脂蛋白的合成, 使脂肪在肝脏堆积。IR 和脂肪堆积互相影响, 形成恶性循环, 共同加剧 NAFLD 的发展。本研究结果中, 观察组 FPG、FINS、HOMA-IR 均显著低于对照组($P<0.05$)。提示 NAFLD 患者的胰岛素抵抗表现得到改善, 这与肝损伤的改善、脂质过氧化抑制、炎症反应减弱等多种因素均有关系。

由上述结果可知, 在 NAFLD 患者机体内, IR 导致脂肪在肝脏堆积, 并不断加剧 IR, 使肝损伤加重, 同时肠道功能紊乱使脂质代谢异常, 内毒素及多种炎症因子大量释放, 这些都会直接或间接对肝脏造成损害; 同时内毒素可促进脂质过氧化反应, 对肝脏造成第 2 次打击, 还可激活单核/巨噬细胞释放大量炎症因子, 放大肝脏炎症反应, 还可导致胰岛结构与功能的异常, 使胰岛素分泌异常, 加剧胰岛素抵抗现象。以上因素相互作用和影响, 逐步形成恶性循环, 不断促进 NAFLD 的发生、发展及恶化。因此 NAFLD 是一个多因素影响的慢性疾病, 其治疗可以从改善肝损伤、调节肠道功能、改善胰岛素抵抗、提高免疫功能等多

方面去综合考虑。本研究经过 pearson 相关性分析, SOD、T-GSH 活性与肝功能指标呈负相关 ($P<0.05$), MDA、TNF- α 、IL-6、NK- κ B、LPS、FINS、HOMA-IR 与肝功能指标呈正相关 ($P<0.05$), 其中以炎症指标与肝功能的相关性最强, 也证实了此观点。另外, 2 组不良反应发生率无统计学差异 ($P>0.05$)。提示两药联合安全可靠, 不会产生明显不良反应。

综上, DGEC 联合四联活菌片可有效降低 NAFLD 患者的脂质水平, 改善肝细胞的脂肪变性, 可能与改善肝脏的脂质过氧化、炎症反应及胰岛素抵抗有关。

REFERENCES

- [1] CAROLINA O L, ROMINA L, BEVERLY O, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 873-874.
- [2] RINELLA M E. Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review [J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2263-2273.
- [3] TILG H, MOSCHEN A R, SZABO G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2016, 64(3): 955-965.
- [4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 2010, 19(6): 483-487.
- [5] Specialty committee of digestive diseases, Chinese association of integrative medicine. Consensus on integrative medical diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*(中国中西医结合杂志), 2011, 31(2): 155-158.
- [6] XIE M J, LI A R, LIU R X, et al. Effects of *Abrus mollis* Hance on non-alcoholic fatty liver by different extraction methods [J]. *Pharm Today*(今日药学), 2017, 27(7): 444-446.
- [7] ZHANG Y Y, ZHOU P, WANG B F. Effect of aloe emodin on the treatment of non-alcoholic steatohepatitis mice [J]. *J Jiangsu Univ: Med Ed*(江苏大学学报: 医学版), 2016, 26(4): 283-287.
- [8] CHEN X Y, LIU M M, WANG D, et al. Effects of diammonium glycyrrhizinate lipid ligand on NF- κ B expression in the rat with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Acta Anat Sin*(解剖学报), 2011, 42(6): 815-819.
- [9] ZHAO X, LIU S R, FENG X J, et al. Effect of resveratrol on nonalcoholic fatty liver disease rats with high uric acid from oxidative stress [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2016, 34(5): 1193-1195.
- [10] HOU L X, LI S, GOU X J. Clinical observation of diammonium glycyrrhizinate with acupuncture in treatment of nonalcoholic fatty [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2016, 34(2): 335-338.
- [11] GAO Y, ZHOU Y. Clinical observation of Danning tablets combined with Polyene Phosphatidylcholine capsules in treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Drugs Clin*(现代药物与临床), 2017, 32(3): 464-467.
- [12] ZHANG Y Q, SONG H J, WANG Z D. Clinical study on silibinin combined with compound diisopropylamine dichloroacetate in treatment of non-alcoholic fatty liver [J]. *Drugs Clin*(现代药物与临床), 2016, 31(12): 1933-1936.
- [13] MARCHESINI G, PETTA S, DALLE GRAVE R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology, evidence, and practice [J]. *Hepatology*, 2016, 63(6): 2032-2043.
- [14] MAXIMOS M, BRIL F, SANCHEZ P P, et al. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 153-160.
- [15] LIU L B, ZHANG M M, FANG Q M, et al. Changes of GLP-1 and GIP in patients with non-alcoholic fatty liver disease after oral glucose [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2016, 33(3): 368-371.
- [16] PETTA S, VANNI E, BUGIANESI E, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Liver Int*, 2015, 35(5): 1566-1573.

收稿日期: 2018-03-12

(本文责编: 曹粤锋)