

双歧杆菌三联活菌散联合复方甘草酸苷片治疗儿童非酒精性脂肪性肝病的临床研究

罗安斐¹, 张名贤²

1. 深圳市龙华区妇幼保健院 健康教育科, 广东 深圳 518109

2. 深圳市龙华区妇幼保健院 健儿科, 广东 深圳 518109

摘要: **目的** 观察双歧杆菌三联活菌散联合复方甘草酸苷片治疗儿童非酒精性脂肪性肝病的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 2 月—2017 年 11 月深圳市龙华区妇幼保健院收治的儿童非酒精性脂肪性肝病患儿 104 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 52 例。对照组饭后口服复方甘草酸苷片, 1 片/次, 3 次/d。治疗组在对照基础上温水冲服双歧杆菌三联活菌散, 3~5 岁儿童, 1 g/次, 6 岁以上儿童, 2 g/次, 3 次/d。两组患儿连续治疗 24 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血清炎症因子和肝功能指标及肝纤维化四项指标。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 75.0%, 显著低于治疗组的 90.4%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗组 IL-6、TNF- α 、AST 和 ALT 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肝纤维化四项指标显著低于治疗前 ($P < 0.05$ 、0.01), 且治疗后治疗组透明质酸酶 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III型前胶原 (PCIII) 和IV型胶原 (PCIV) 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 双歧杆菌三联活菌散联合复方甘草酸苷片治疗儿童非酒精性脂肪性肝病可抑制炎症反应和肝纤维化进程, 临床疗效显著, 安全高。

关键词: 双歧杆菌三联活菌散; 复方甘草酸苷片; 非酒精性脂肪性肝病; 肿瘤坏死因子- α ; 天门冬氨酸氨基转移酶; 层黏连蛋白; IV型胶原

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)10-2625-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.034

Clinical study on Bifid Triple Viable Powder combined with Compound Glycyrrhizin Tablets in treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children

LUO An-fei¹, ZHANG Ming-xian²

1. Department of Health Education, Shenzhen Longhua Maternal and Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518109, China

2. Department of Child Healthcare, Shenzhen Longhua Maternal and Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518109, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of Bifid Triple Viable Powder combined with Compound Glycyrrhizin Tablets in treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children. **Methods** Children (104 cases) with non-alcoholic fatty liver disease in Shenzhen Longhua Maternal and Child Healthcare Hospital from February 2016 to November 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 52 cases. Children in the control group were *po* administered with Compound Glycyrrhizin Tablets after meal, 1 tablet/time, three times daily. Children in the treatment group were *po* administered with Bifid Triple Viable Powder with warm water on the basis of the control group, 1 g/time for 3 — 5 years children, 2 g/time for more than 6 years children, three times daily. Children in two groups were treated for 24 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the serum inflammatory factors, liver function indexes, four indicators of liver fibrosis in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 75.0%, which was significantly lower than 90.4% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, TNF- α , AST and ALT levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$), and the IL-6, TNF- α , AST and ALT levels in the treatment group after treatment were significantly faster than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the four indicators of liver fibrosis in two groups were significantly

收稿日期: 2018-03-27

作者简介: 罗安斐 (1986—), 本科, 主管药师, 主要从事临床药学工作。E-mail: 181382727@163.com

decreased ($P < 0.05, 0.01$), and the HA, LN, PCIII, and PCIV levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bifid Triple Viable Powder combined with Compound Glycyrrhizin Tablets in treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children can inhibit inflammatory reaction and hepatic fibrosis progression with significant clinical efficacy and high safety.

Key words: Bifid Triple Viable Powder; Compound Glycyrrhizin Tablets; non-alcoholic fatty liver disease; TNF- α ; AST; LN; PCIV

非酒精性脂肪性肝病是一种与胰岛素抵抗和遗传密切相关的代谢应激性肝损伤。近年来非酒精性脂肪性肝病发病趋向于低龄化,且已成为儿童肝脏生物化学指标异常或慢性肝炎最常见的病因^[1]。对于儿童非酒精性脂肪性肝病的治疗,目前尚无特异性药物上市^[2]。复方甘草酸苷片治疗慢性肝病安全性好,可改善患者的肝功能异常^[3],临床报道使用复方甘草酸苷片治疗儿童非酒精性脂肪性肝病可以比常规获得更好的疗效^[4]。双歧杆菌三联活菌散是由长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌三种益生菌组成的微生态制剂,儿童使用安全性高^[5],本研究观察了双歧杆菌三联活菌散联合复方甘草酸苷片治疗儿童非酒精性脂肪性肝病的临床疗效,以及对肝脏炎症和纤维化指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年2月—2017年11月深圳市龙华区妇幼保健院门诊收治的儿童非酒精性脂肪性肝病104例,均符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南》中的诊断标准^[6],其中男54例,女50例,年龄6~15岁,平均年龄(9.82 ± 2.34)岁。本研究所有操作均符合深圳市龙华区妇幼保健院伦理委员会的各项规定,并审核通过,所有患儿监护人均知晓本研究并签订知情同意书。

排除标准:伴发病毒性、药物性或其他自身免疫性肝炎患儿,伴发高血压、醛固酮症、肌肉衰减综合征或者低钾血症患儿,不能坚持治疗或随访的患儿。

1.2 药物

复方甘草酸苷片由新疆特丰药业股份有限公司生产,规格为每片含甘草酸单铵盐(以甘草酸苷计)25 mg、甘氨酸25 mg、DL-甲硫氨酸25 mg,产品批号lot20150602、lot20160914;双歧杆菌三联活菌散由上海上药信谊药厂有限公司生产,1 g/包,产品批号lot20150911、lot20160625。

1.3 治疗方法

随机将104例患儿分为对照组和治疗组,每组

各52例。其中对照组男28例,女24例,年龄6~14岁,平均年龄(9.76 ± 2.32)岁,平均体质指数(27.64 ± 4.25) kg/m²,平均总胆固醇(3.12 ± 0.82) mmol/L,平均三酰甘油(2.69 ± 0.48) mmol/L。治疗组男26例,女26例,年龄7~15岁,平均年龄(9.81 ± 2.42)岁,平均体质指数(27.58 ± 4.31) kg/m²,平均总胆固醇(3.09 ± 0.78) mmol/L,平均三酰甘油(2.64 ± 0.46) mmol/L。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组饭后口服复方甘草酸苷片,1片/次,3次/d。治疗组在对照基础上温水冲服双歧杆菌三联活菌散,3~5岁儿童,1 g/次,6岁以上儿童,2 g/次,3次/d。两组患儿连续治疗24周。

1.4 疗效评价标准

疗程结束后参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[7]的方法评价疗效。治愈:生化指标、肝脏回声恢复正常,无明显临床症状及体征;有效:生化指标下降30%~50%、肝脏回声显著改善;无效:生化指标、肝脏回声无变化甚至加重。

有效率 = (治愈 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、透明质酸酶(HA)、层黏连蛋白(LN)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(PCIV)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)使用ELISA法检测,抽取患儿治疗前、后清晨空腹静脉血,送检验科,上述生化指标均由检验科使用日本岛津CL-7200全自动生化分析仪完成检测,检测试剂盒够自南京建成生物工程研究所。

1.6 不良反应

统计分析治疗中发生的药物相关不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用统计软件SPSS 16.0对数据进行处理,组间对比采用成组 t 检验,组内比较采用独立 t 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 12 例, 有效 27 例, 无效 13 例, 总有效率为 75.0%; 治疗组治愈 19 例, 有效 28 例, 无效 5 例, 总有效率为 90.4%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清炎症因子和肝功能指标比较

治疗后, 两组患儿 IL-6、TNF- α 、AST 和 ALT 均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意

义 ($P < 0.01$); 且治疗后治疗组 IL-6、TNF- α 、AST 和 ALT 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝纤维化四项比较

治疗后, 两组肝纤维化四项指标显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01); 且治疗后治疗组 HA、LN、PCIII 和 PCIV 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	12	27	13	75.0
治疗	52	19	28	5	90.4*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清炎症因子和肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum inflammatory factors and liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

分组	n/例	观察时间	IL-6/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	52	治疗前	25.64 $\pm$ 4.37	46.28 $\pm$ 7.62	86.32 $\pm$ 13.93	93.62 $\pm$ 15.64
		治疗后	17.31 $\pm$ 2.73**	30.16 $\pm$ 6.04**	50.47 $\pm$ 10.14**	61.12 $\pm$ 12.18**
治疗	52	治疗前	25.46 $\pm$ 4.52	46.31 $\pm$ 7.75	87.11 $\pm$ 12.83	93.71 $\pm$ 15.66
		治疗后	13.48 $\pm$ 2.25*** Δ	21.53 $\pm$ 4.12*** Δ	41.62 $\pm$ 7.14*** Δ	45.58 $\pm$ 8.32*** Δ

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 HA、LN、PCIII 和 CIV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on HA, LN, PCIII and CIV between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HA/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	LN/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	PCIII/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	CIV/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	52	治疗前	226.72 $\pm$ 47.53	132.45 $\pm$ 27.16	181.35 $\pm$ 33.62	164.24 $\pm$ 28.73
		治疗后	171.32 $\pm$ 33.54*	90.14 $\pm$ 21.25*	134.71 $\pm$ 25.27*	117.94 $\pm$ 22.31*
治疗	52	治疗前	221.82 $\pm$ 45.82	133.07 $\pm$ 27.25	182.43 $\pm$ 34.12	165.12 $\pm$ 28.71
		治疗后	121.42 $\pm$ 25.43*** Δ	64.42 $\pm$ 15.43*** Δ	90.22 $\pm$ 19.24*** Δ	81.38 $\pm$ 17.62*** Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应的比较

治疗期间, 对照组恶心出现 1 例, 腹痛 1 例, 腹泻 1 例, 血压上升 1 例, 不良反应发生率为 7.7%; 治疗组发生呕吐 1 例, 恶心 2 例, 腹痛 1 例, 血压上升 1 例, 不良反应发生率为 9.6%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

近年来, 儿童肥胖症的患病率逐渐升高, 流行

病学调查显示肥胖儿童中非酒精性脂肪性肝病检出率可以高达 40% 左右, 因此儿童非酒精性脂肪性肝病的防治成为一个迫切需要解决的问题^[8]。赵文涛等^[9]在成人非酒精性脂肪性肝病中使用二甲双胍增加胰岛素敏感性, 可以起到治疗作用, 但是 2017 年北美制订的儿童非酒精性脂肪性肝病诊疗指南中不建议儿童使用二甲双胍类抗糖尿病药物的治疗方案, 因此探讨一种适合儿童的治疗方案一直是目前

急需解决的问题^[10]。

李毓雯等^[4]使用复方甘草酸苷片和护肝片对照治疗儿童非酒精性脂肪性肝病,结果显示复方甘草酸苷片疗效强于护肝片,有利于患儿肝功能恢复,并且肝纤维化血清四项指标得到了显著的降低,本研究的结果也发现了使用复方甘草酸苷片治疗的两组患儿肝功能和四项肝纤维化指标显著下降,与李毓雯等的结果相接近。肝脏局部的炎症反应是非酒精性脂肪性肝病病变进展和肝纤维化进程的主要原因,金伟等^[11]的研究发现抑制非酒精性脂肪性肝病患儿血清 IL-6、TNF- α 炎症因子的表达可以发挥治疗作用。肠道细菌代谢物或者释放的促炎细胞因子都可以通过门静脉进入肝脏,张园园等^[12]发现调节非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群减低炎症反应,也可以起到治疗作用。本研究在复方甘草酸苷片治疗的基础上辅以双歧杆菌三联活菌散,治疗后治疗组 IL-6、TNF- α 炎症因子显著低于对照组,这可能对患儿肠道菌群的调节,避免了致病菌内毒素进入肝脏去诱发炎症细胞因子的激活^[13]。因此双歧杆菌三联活菌散可以从另一方面增强复方甘草酸苷片的炎症抑制作用,随后的疗效分析也显示治疗组显著高于对照组。在整个治疗期间未见严重的不良反应发生,不良反应均在停药后消失,所有患儿均可完成治疗。

综上所述,双歧杆菌三联活菌散联合复方甘草酸苷片治疗儿童非酒精性脂肪性肝病,抑制了炎症反应和肝纤维化的进程,临床疗效显著、安全高。

参考文献

- [1] Utz-Melere M, Targa-Ferreira C, Lessa-Horta B, et al. Non- alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: lifestyle change - a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(3): 345-354.
- [2] 牛海艳, 李海, 丁玉平. 非酒精性脂肪性肝病的治疗进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(2): 433-437.
- [3] Wang C, Duan X, Sun X, et al. Protective effects of

glycyrrhizic acid from edible botanical glycyrrhiza glabra against non-alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Food Funct*, 2016, 7(9): 3716-3723.

- [4] 李毓雯, 胡毓华, 朱甜甜, 等. 复方甘草酸苷片治疗儿童非酒精性脂肪性肝病疗效观察 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(5): 505-509.
- [5] 杨钊, 汪芳裕, 杨妙芳. 肠道菌群在非酒精性脂肪性肝病中作用机制的研究进展 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2017, 26(10): 1100-1102.
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病组, 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(2018年更新版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 177-186.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017年) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(11): 805-811.
- [8] 王琴, 魏来. 国内外儿童与成人非酒精性脂肪性肝病诊疗指南的比较与解析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12): 2265-2269.
- [9] 赵文涛, 曹高峰, 焦小红, 等. 葛根素联合二甲双胍治疗 NAFLD 合并 2 型糖尿病前期患者初步临床研究 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(3): 409-412.
- [10] Vos M B, Abrams S H, Barlow S E, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(2): 319-334.
- [11] 金伟, 董涛, 栾春燕, 等. 复方甘草酸苷联合葛根素对非酒精性脂肪性肝病患者血清 IL-6、TNF- α 的影响 [J]. *中国药房*, 2011, 22(11): 1035-1036.
- [12] 张园园, 严君君, 张培, 等. 黄连素调节肠道菌群减轻非酒精性脂肪性肝病肝脏炎症的实验研究 [J]. *胃肠病学*, 2018, 23(4): 209-215.
- [13] 魏敏, 夏露, 平晶, 等. 地衣芽孢杆菌活菌胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效评价 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(1): 54-57.