PO Box 2345 Beijing 100023, China
Fax: +86-10-85381893
Email: wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

World Chin J Digestol 2004 September;12(9):2159-2161
世界华人消化杂志 ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R
2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 文献综述 •

肝性脑病患者肠道微生态改变及微生态治疗

张美华, 贾 林

张美华, 贾林, 广州市第一人民医院消化内科 广东省广州市 510180
项目负责人: 贾林, 510180, 广东省广州市盘福路 1 号, 广州市第一人民医院消化内科. gzjialin@hotmail.com
电话: 020-81628877 传真: 020-81628809
收稿日期: 2004-03-16 接受日期: 2004-04-20

摘要

近年来发现慢性肝病患者存在不同程度的肠道微生态系统紊乱(菌群比例失调和肠道细菌易位), 与肠源性毒物升高和肝性脑病(HE)的发生、发展密切相关, 旨在调节肠道菌群的微生态疗法已成为HE的重要策略. 研究证实, 微生态疗法安全有效, 毒副反应少, 后续效应强, 患者依从性好, 至少与HE传统经典药物乳果糖等效, 乳酸菌和双岐杆菌等单菌制剂或多联微生态制剂有望成为乳果糖的理想替代物, 特别用于乳果糖不耐受或无效的HE患者.

张美华, 贾林. 肝性脑病患者肠道微生态改变及微生态治疗. 世界华人消化杂志 2004;12(9):2159-2161
http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2159.asp

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由于肝功能严重障碍导致中枢神系统功能失调的神经心理综合征[1]. 最新认为, HE为一连续阶段, 包含从轻微型肝性脑病(minimal hepatic ncephalopathy, MHE)(0期)到肝昏迷(IV期)等不同程度类型[2-3]. HE为多因素综合作用的结果, 目前认为慢性肝病患者肠道微生态系统紊乱致肠源性毒物包括氨, 内毒素, 苯二氮卓类物质, 硫醇等产生和吸收增多在HE发病、发展中起重要作用.现就HE肠道微生态改变及其微生态疗法作一综述.

1 肝病患者肠道菌群改变

正常人体肠道菌群按一定的数量、比例分布在肠道不同节段和部位, 结肠的细菌种类和数量最多, 是菌群生活和乳果糖发挥作用的主要场所. 健康人肠道专性厌氧菌在数量上远超过兼性厌氧的革兰阴性菌1 000倍, 拟杆菌和双歧杆菌大约各占菌群总量的50%, 大肠杆菌, 肠球菌总计不超过1%. 正常菌群在宿主营养、免疫和物质的代谢吸收等方面发挥重要作用, 肝脏病变可破坏肠-肝轴平衡, 引起肠道菌群改变, 导致肝功能进一步损害和HE.

文献报道, 各类肝病患者均存在不同程度的菌群失调. 由于慢性肝炎、肝硬化患者的胃肠蠕动减慢和微绒毛损害, 降低了肠道清除能力, 增加了过路菌接触和黏附机会, 从而导致细菌过度生长; 肝硬化患者门脉高压性肠病, 导致肠道淤血水肿、缺血和缺氧, 致使肠壁局部抵抗力下降, 而肠黏膜内PH值下降, 肠腔内PH值升高, 使细菌生长受到影响; 此外, 肠腔内胆盐缺乏, 继发感染而长期使用广谱抗生素等因素均能使肠腔内微生态环境受破坏, 引起菌群失调.

肠道菌群失调主要涉及菌群比例失调和肠道细菌易位(bacterial translocation, BT)两方面. 研究表明, 慢性重型肝炎患者肠道主要专性厌氧菌下降, 需氧菌及兼性厌氧菌数量上升, 表现为双歧杆菌, 类杆菌和消化链球菌明显下降, 大肠杆菌, 肠球菌和酵母菌明显增加, 存在明显的菌群比例失调; 慢性肝炎也是如此[4]. 肠道定植抗力(colonization resistance, CR)是肠道专性厌氧菌抑制肠道潜在致病菌过度生长繁殖及防止其黏附到肠上皮细胞的能力. 华静 *et al*[5]报道肝硬化患者的肠道双歧杆菌, 拟杆菌和真杆菌量明显减少, 大肠杆菌和产气荚膜杆菌则明显升高, 大肠杆菌已替代双歧杆菌成为肠道优势菌, 肠道定植抗力(双歧杆菌与大肠杆菌比值, B/E值)显著下降. 肝硬化患者肠道菌群失调程度与肝功Child-pugh分级显著有关, 以Child-pugh C级最为严重. 细菌易位是指肠道内活的或死的微生物及其毒素越过肠道屏障进入正常无菌的肠壁组织, 肠系膜淋巴结, 门静脉及其他脏器的过程. 慢性肝病患者由于肠黏膜屏障破坏、菌群比例失调、细菌过度生长和机体免疫力下降极易造成细菌及其毒素易位. 某些结肠型细菌如梭菌, 拟杆菌, 铜绿假芽苞菌可上行移位至回肠生长繁殖, 而回肠内原本稀少的粪链球菌则移至本来无该菌生长的空肠和十二指肠繁殖. 实验研究表明肝衰竭大鼠肠道细菌明显易位上移, 在胃和空肠, 回肠中大量繁殖, 而胆道和肠系膜淋巴结也有细菌生长. Zhang *et al*[6]动物实验报道肝硬化大鼠的细菌易位和小肠细菌过度生长发生率分别为48%和80%. Cirera *et al*[7]进一步发现肝硬化Child A、B和C级患者的细菌易位发生率分别是3.4%, 8.1%和30.8%, 与肝功能水平和肝硬化程度明显相关.

2 肠道菌群失调与肝性脑病的关系

慢性肝病患者肠道微生态系统紊乱可导致肠源性毒物升高, 与HE的发生、发展密切相关.研究发现氨, 内毒素, 硫醇, 苯二氮卓类物质等均由肠道菌群产生, 肝功异常致菌群失调后这些肠源性毒物生成增多, 而肠道细菌易位和过度生长又将增加肠道渗透性, 延长

肠道通过时间，促进氨、内毒素等其他肠源性毒物的吸收，而肝功能受损又不能及时代谢以上毒物从而导致毒物潴积，反过来进一步加重肝脏损害，促进HE的发生. HAN[8]指出肠道是人体细菌和内毒素池，肝病时菌群失调，G^-细菌过度生长，细菌易位，肠道渗透性增加和肝库氏(Kupffer)细胞毒物清除能力下降，从而易致肠源性内毒素血症，在急、慢性肝炎到肝纤维化、肝硬化再到HE的发生、发展过程中起重要作用. 有报道内毒素血症在慢性肝炎，急性肝炎，重症肝炎和肝硬化患者中的发生率分别是79%，75%，93.3%和84.3%，且与肝功能程度相关[9]. 氨中毒仍是目前公认的致病假说之一，血氨水平与HE分级呈正相关[10]. 国外报道肝硬化患者肠道中尿素酶阳性细菌含量显著升高，结肠型细菌(拟杆菌，梭菌等尿素酶细菌)易位于小肠，在小肠中释入过多尿素酶，显著增加了肠道尿素分解和氨等含氮物质的吸收，导致高氨血症. 硫醇，苯二氮卓类物质等致HE毒物生成增多也与菌群失调有关，I–II级HE患者大脑中苯二氮卓类受体明显增加也反证了苯二氮卓类物质与HE发生的密切关系[11]. 因此限食蛋白，调整肠道菌群有助于减少肠源性毒物的产生和吸收，微生态疗法调整肠–肝轴已成为慢性肝病及HE的重要治疗策略[12]，目前尚未见微生态研究与MHE的关系报道.

3 肝性脑病的微生态疗法

无论传统的乳果糖疗法，还是微生态疗法对HE均有良好疗效，也从治疗学角度反证了肠道菌群紊乱与HE发生发展的密切关系.

3.1 *乳果糖疗法* 乳果糖为小肠不吸收的合成双糖，在结肠被乳酸菌属和粪链球菌分解为乳酸和醋酸，具有酸化肠道，引起渗透性腹泻和促进氨进入细菌蛋白质内等作用. 但乳果糖作为益生元，尚能有效调节肠道菌群，促进双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌生长，抑制大肠杆菌和肠球菌等蛋白类分解菌，使机体产氨减少，有效改善HE(包括MHE)患者的智能和生活质量，已成为公认的HE/MHE经典治疗药物[13–15]. 胃肠道反应(如腹痛，腹胀积气，腹泻等)为乳果糖的常见副反应，腹胀积气，腹泻发生率分别高达30%和20%[16]，致使患者依从性和耐受性差，难以完成乳果糖长程疗法. 因此，建立HE/MHE的高效低毒、高依从性的疗法非常必要，其中以微生态疗法最受重视.

3.2 *微生态疗法* 研究显示乳酸菌和双歧杆菌等单菌及多联微生态制剂通过补充益生菌，能改善双歧杆菌与大肠杆菌比例，有效抑制细菌易位和调整肠道菌群，减少腐败菌和尿素酶阳性细菌的活性，减少肠源性毒物生成; 降低肠道PH值及其渗透性，改善肠上皮营养状况及屏障功能，提高肠道防御和免疫机能，增加毒物清除和减少毒物吸收，对HE具有显著的防治疗效[17–20]. 粪肠球菌(旧称粪链球菌)SF68为乳杆菌科–链球菌属的产乳酸菌，尿素酶阴性，短程疗法证实SF68确能有效调整肠道菌群，酸化肠道和减少肠源性血氨生成，显著改善HE患者的精神状态及智力指标[21]; 而I–II级HE患者的长程疗法比较研究显示，SF68与乳果糖均能显著降低血氨，改善精神状态，数字连接试验(NCT)和视觉诱发电位(VEP)等指标，SF68至少与乳果糖等效; 与乳果糖组在停药后血氨，NCT和VEP等指标回复至治疗前相比，SF68具有毒副反应低、后续作用强、依从性好等优点，易于长期服用，有望成为乳果糖的替代药物[16]. Solga [22]设想高浓度VSL#3(双歧杆菌属，乳酸杆菌属，嗜热链球菌的混合制剂)能通过多种细菌、多个环节和多种机制治疗HE，其疗效应优于SF68单菌制剂，可能成为HE/MHE的理想疗法. 我们用国产三联活菌制剂金双歧(双歧杆菌，保加利亚乳杆菌，嗜热链球菌)治疗大鼠MHE模型，发现金双歧使用安全，毒副反应低，能显著降低血氨和内毒素水平，使MHE发生率由83.3%降至33.3%(降低了1.5倍)，对大鼠MHE实验模型具有显著的防治效应，有力支持了Solga 的假设[23–24].

总之，慢性肝病患者肠道微生态系统紊乱可导致肠源性毒物升高，与HE的发生、发展密切相关，调整肠道菌群的微生态疗法因有助于减少肠源性毒物的产生和吸收遂成为HE的重要治疗策略. 临床和实验资料证明微生态疗法具有高效、低毒、后续效应强和患者依从性好等优点，有望成为乳果糖的替代药物，特别用于乳果糖不耐受或无效的HE患者.

4 参考文献

1 Blei A , Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968–1976

2 贾林. 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病. 世界华人消化杂志 2004;12:432-433

3 贾林, 张美华. 肝性脑病的定义、命名、诊断和定量标准修订方案的新进展. 世界华人消化杂志 2003;11:2008-2010

4 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭, 俞云松, 陈亚岗. 慢性重型肝炎患者肠道定植抗力变化的研究. 中华肝脏病杂志 2001;9:329-330

5 华静, 李继强, 曾民德, 张达荣, 董晓旭. 肝硬化患者肠道菌群的研究. 中华肝脏病杂志 1998;6:79-81

6 Zhang SC, Wang W, Ren WY, He BM, Zhou K, Zhu WN. Effect of cisapride on intestinal bacterial and endotoxin translocation in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2003;9:534-538

7 Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Lacy A, Suarez MJ, Rimola A, Rodes J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-37

8 Han DW. Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure. *World J Gastroenterol* 2002;8:961-965

9 赵龙凤, 韩德五. 肝病患者内毒素血症的意义. 世界华人消化杂志 1999;7:391-393

10 Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, Arroliga AC, Mullen KD. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003;15:188-193

11 Jalan R, Turjanski N, Taylor-Robinson SD, Koepp MJ, Richardson MP, Wilson JA, Bell JD, Brooks DJ. Increased availability of central benzodiazepine receptors in patients with chronic hepatic encephalopathy and alcohol related cirrhosis. *Gut* 2000;46:546-552

12 Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo

C, Di Chicco M. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2144-2146
13 Zeng Z, Li YY. Effects of lactulose treatment on the course of subclinical hepatic encephalopathy. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2003;83:1126-1129
14 Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, Das G, Ram S, Dilawari JB. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2000;45:1549-1552
15 Shuliat'ev IS, Il'chenko LI, Vinnitskaia EV, Petrakov AV, Sil'verstrova SI. Lactulose in treatment of hepatic encephalopathy in patient with liver cirrhosis. *Eksp Klin Gastroenterol* 2002;5:38-41
16 Loguercio C, Abbiati R, Rinaldi M, Romano A, Del Vecchio Blanco C, Coltorti M. Long-term effects of Enterococcus faecium SF68 versus lactulose in the treatment of patients with cirrhosis and grade 1-2 hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1995;23:39-46
17 Liu Q, Duan ZP, Ha da K, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441-1449
18 Seehofer D, Rayes N, Schiller R, Stockmann M, Muller AR, Schirmeier A, Schaeper F, Tullius SG, Bengmark S, Neuhaus P. Probiotics partly reverse increased bacterial translocation after simultaneous liver resection and colonic anastomosis in rats. *J Surg Res* 2004;117:262-271
19 Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, Doyle J, Jewell L, De Simone C. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001;121:580-591
20 Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73:444S-450S
21 Loguercio C, Del Vecchio Blanco C, Coltorti M. Enterococcus lactic acid bacteria strain SF68 and lactulose in hepatic encephalopathy: a controlled study. *J Int Med Res* 1987;15:335-343
22 Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003;61:307-313
23 贾林, 张美华, 苏常青, 李泽. 硫代乙酰胺致大鼠轻微型肝性脑病模型的建立. 世界华人消化杂志 2004;12:1207-1208
24 贾林, 张美华, 杜洪, 苏常青, 李泽. 双歧三联活菌对鼠轻亚临床肝性脑病模型的实验治疗及机制. 中华消化杂志 2004;24:54-55

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

World Journal of Gastroenterology 编辑

经《*World Journal of Gastroenterology*，WJG》编委审稿后，非常优秀的论文可直接录用，通知作者按照编委审稿意见及本刊的书写格式进行修改，符合本刊要求的论文经第一和第二编辑语言处理后方可进行排版. 排版后校样由责任编辑审读全文，无语法及拼写错误方可付印. WJG 为了确保其出版的每篇论文的编辑质量，特制定了编辑要点.

1 题名

应简明扼要有特色，突出主题，不宜过长; 应直入主题，避免使用“探讨、研究、分析、观察、调查、探索”等词语; 不用定冠词 The，一般不使用缩写字(常用缩写字例外). 具体写作的要求见《科技论文英文题名的撰写》 http: //www.wjgnet.com/1009-3079/new/26.asp.

2 摘要

采用结构式摘要. 目的部分应直入主题，如 To investigate the，可简要交代背景或该课题目前开展情况; 方法(包括材料)和结果(包括重要数据)部分使用过去时，结论部分使用一般现在时. 人称和语态使用应自然，避免使用“悬垂分词”. 摘要的第一句不要重复文章题名，应增加变化，补充一些细节. 具体写作要求见《科技论文英文摘要的撰写》http: //www.wjgnet.com/1009-3079/new/25.asp.

3 正文

(1) 短句子: 提倡使用短句子，尽量避免一个句子使用多个从句. 拼写正确，时态一致、准确. 方法及结果部分一般使用过去时. 讨论部分，引用文献叙述一般使用过去时，结论性语言使用一般现在时. 要注意主句和从句的时态呼应及文中上下文含意的呼应; 应尽量对照其中文稿以求如实表达其原意; 使用分词短语作状语和定语时，一定要注意其语态的正确使用，以求其前后呼应; 应注意用词的对照一致及词语的固定搭配等; 在编辑过程中，一定要核对各基本数据及其百分比. 此外，还应注意标点符号的正确使用与拉丁语名词的单复数. (2) 数字: 出现在句首的数字应写为: Sixteen cases… 或 A total number of 16 cases 而不能写为: 16 cases，100 patients，等. (3) 缩略词: 首次使用词语时，应先写出全称然后在括号内写出其缩写词. (4) 斜体: 细菌、病毒、动植物的拉丁学名、统计学符号、基因符号、内切酶(前 3 个字符)、量符号、拉丁词如 *in vivo*，*in situ*，*et al* 等及参考文献中的刊名应使用斜体. (5) 图表: 不要重复使用，已用图表示的内容不再使用表格. 表和图题的说明应与正文的文题一样，文内图表的标注使用句子表示时应使用一般现在时而不使用过去时，如 The data are shown in Table 1. 图表置正文内，图表内注解首字母大写，其余小写.

4 参考文献

应按先后顺序在正文内标出. 参考文献全体作者是否与首页一致，题名与首页是否一致，刊名与首页是否一致，年与首页是否一致，卷号与首页是否一致，起页 - 止页与首页是否一致，PMID 号是否与首页一致.

5 其他

(1)注意字符间空格，文稿要隔行打印. (2) 使用正式文体，不用口语体和非规范缩写词. 如 isn't，aren't，hasn't，hadn't，haven't，don't，can't，wouldn't，a lot of，a bit，too (also)，thru (through)，exam (examination)，lab (laboratory) 等. (3) 要客观地叙述方法和结果，用词要质朴无华，避免使用带感情色彩或广告式宣传的词语. (4) 可用动词时应尽量避免使用动词的名词形式. (5) 正确使用冠词，对可数词应尽量使用复数形式. (6) 应多用预置短语分开或用连字符断开名词词组，避免使用长系列形容词或名词修饰名词. (7) 尽量应用重要的事实开头，避免短语或从句开头. (8) 涉及他人的工作或研究成果时，尽量列出其姓名，两名以上的作者一定要用“*et al*”. 具体写作要求见《科技论文的写作要点》http: //www.wjgnet. com/1009-3079/new/31.asp.