

· 经验交流 ·

双歧杆菌辅助治疗合并心境障碍的慢性乙型肝炎患者的疗效观察

黄璐捷 宋毓飞

慢性乙型肝炎是我国危害严重的流行性疾病,目前尚无法根治。目前临床多予以保肝治疗、规律抗病毒等治疗,若治疗不当会导致慢性乙型肝炎迁延不愈,逐步进展为肝硬化、肝癌,且会出现肝衰竭、肝昏迷、消化道出血等严重并发症,故患者往往存在较大的健康担忧,普遍伴有不同程度的心境障碍(焦虑抑郁)情绪^[1]。研究表明,慢性乙型肝炎患者多伴有肠道微生态平衡紊乱,失衡的肠道微生态环境会诱导内毒素血症,大量内毒素反复刺激会引发炎症细胞因子级联效应,进一步损伤肝功能,加重患者的心境障碍(焦虑抑郁)情绪,影响患者的治疗依从性,导致肝功能恶化^[2]。双歧杆菌为临床常用的微生态制剂,可调节肠道菌群失调,应用于缺血性卒中患者可改善患者脑卒中后抑郁情绪^[3],但目前关于双歧杆菌辅助治疗合并心境障碍的慢性乙型肝炎患者的疗效的研究仍然有限。基于此,本次研究探讨双歧杆菌辅助治疗合并心境障碍的慢性乙型肝炎患者的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 12 月至 2024 年 4 月宁波市医疗中心李惠利医院肝病门诊选取的 256 例合并心境障碍的慢性乙型肝炎患者,纳入标准包括:①均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》的慢性乙型肝炎诊断标准^[4]及《综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识》中的抑郁焦虑

诊断标准^[5];②近期未接受过益生菌类药物治疗;③患者依从性好,服从治疗安排。排除标准包括:①合并其他类型的肝炎、肝癌、肝性脑病、其他感染性疾病;②合并重度心肺疾病;③近期有服用精神类药物或有精神疾病家族史。所有参与者及其家属均签署了知情同意书,且本研究已获本院伦理委员会批准。通过样本抽样法分为研究组和对照组,各 128 例。研究组中男性 90 例、女性 38 例;平均年龄(57.75 ± 4.83)岁,平均病程(24.42 ± 4.27)年;对照组中男性 87 例、女性 41 例;平均年龄(58.24 ± 4.61)岁,平均病程(24.25 ± 4.06)年。两组的年龄、性别及病程等一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 对照组予以常规保肝治疗及对症处理。给予恩替卡韦分散片(由苏州东瑞制药有限公司生产)0.5 mg,每日一次。针对患者的心境障碍(焦虑抑郁)情绪,予以音乐疗法、情志护理。研究组在此基础上加用双歧杆菌治疗。口服双歧杆菌三联活菌胶囊(由晋城海斯制药有限公司生产,210 mg,活菌数不低于 1×10^7 CFU)每日 2 次,每次 4 粒,饭后半小时温水送服。两组患者均治疗 4 周。

1.3 观察指标 ①焦虑抑郁程度:分别于治疗前、治疗 4 周后,采用焦虑自评表(generalized anxiety disorder-7, GAD-7)、抑郁自评表(patient health questionnaire-9, PHQ-9)评估患者的焦虑抑郁程度, GAD-7 量表总分为 21 分, PHQ-9 量表总分为 27 分,分值与患者焦虑、抑郁程度呈正相关^[6]。②炎症因子水平:分别于治疗前、治疗 4 周后,采集患者空腹静脉血,使用酶联免疫吸附试验检测患者血清中白介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平。③肝功能指标:在治疗前及治疗 4 周后,采集患者空腹静脉血样,通过离心处理

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.004.020

基金项目:浙江省基础公益研究计划项目(LGF19H030008);宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目(2022030107)

作者单位:315000 浙江宁波,宁波市医疗中心李惠利医院老年医学科(黄璐捷),消化内科(宋毓飞)

通讯作者:宋毓飞, Email:517582445@qq.com

并利用全自动生化分析仪测定血清中的天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)及白蛋白(albumin, ALB)的水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后的焦虑抑郁程度比较见表1

表1 两组治疗前后的焦虑抑郁程度比较/分

组别		GAD-7评分	PHQ-9评分
研究组	治疗前	12.63±2.29	14.06±2.37
	治疗后	3.21±0.94* [#]	5.33±1.41* [#]
对照组	治疗前	12.85±2.36	14.38±2.53
	治疗后	5.35±1.07*	7.48±1.62*

注: *: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #: 对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见, 治疗前两组患者的GAD-7评分和PHQ-9评分比较, 差异均无统计学意义(t 分别=0.75、1.04, P 均 > 0.05)。治疗后, 两组患者的GAD-7评分和PHQ-9评分均下降(t 分别=43.05、32.74、35.81、25.98, P 均 < 0.05), 且研究组的GAD-7评分和PHQ-9评分均低于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=16.99、11.32, P 均 < 0.05)。

2.2 两组治疗前后的炎症因子水平比较见表2

表2 两组治疗前后的炎症因子水平比较

组别		IL-6/ $\mu\text{g/mL}$	IL-8/ng/mL	TNF- α /pg/mL
研究组	治疗前	91.28±8.73	10.59±1.74	136.75±12.13
	治疗后	26.06±3.86* [#]	5.57±0.96* [#]	28.43±3.97* [#]
对照组	治疗前	89.72±8.16	10.39±1.45	134.28±11.49
	治疗后	32.87±4.95*	6.58±1.03*	39.54±4.71*

注: *: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #: 对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见, 治疗前两组患者的血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义(t 分别=1.48、0.99、1.67, P 均 > 0.05)。治疗后, 两组血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平均有所下降(t 分别=77.30、67.39、28.57、24.23、96.01、86.30, P 均 < 0.05), 且研究组治疗后的血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平低于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=12.27、8.12、20.41, P 均 < 0.05)。

2.3 两组治疗前后的肝功能指标比较见表3

表3 两组治疗前后的肝功能指标比较

组别		AST/U/L	ALT/U/L	ALB/g/L
研究组	治疗前	95.97±10.35	96.53±9.29	27.89±2.54
	治疗后	47.09±4.15* [#]	39.73±4.25* [#]	33.75±3.32* [#]
对照组	治疗前	97.46±10.03	94.34±9.62	27.28±2.83
	治疗后	52.21±4.64*	48.41±4.56*	32.87±3.19*

注: *: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #: 对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见, 治疗前两组患者的AST、ALT、ALB水平比较, 差异均无统计学意义(t 分别=-1.17、1.85、1.82, P 均 > 0.05)。治疗后, 两组患者的AST、ALT均有所降低, ALB水平均有所升高(t 分别=49.59、46.32、62.90、48.81、-15.86、-14.83, P 均 < 0.05), 且研究组治疗后的AST、ALT水平低于对照组, ALB水平高于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=9.31、15.75、-2.16, P 均 < 0.05)。

3 讨论

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒侵袭肝细胞导致的慢性传染病, 患者存在疾病进展为肝硬化、肝癌的担忧, 同时需承受社会的排斥、歧视, 所承受的心理压力较大, 易出现焦虑抑郁等心理障碍, 影响治疗依从性, 进而导致病情恶化, 危及生活质量和生命健康。故缓解患者焦虑抑郁情绪对于改善慢性乙型肝炎患者的预后具有重要意义。

既往研究表明, 慢性乙型肝炎患者的肠道微生物构成异于常人, 具体表现为双歧杆菌含量减少。这些肠道微生物, 包括肠道菌群, 能影响中枢神经系统的生理及病理过程, 进而可能引发焦虑抑郁情绪^[7]。实验显示, 抑郁或焦虑状态的动物体内双歧杆菌含量减少, 而通过补充该菌种, 能改善这些动物的健康状况及肠道微生物群落结构^[8]。临床研究表明, 补充双歧杆菌对多种疾病状态下的患者情绪具有积极影响, 并且头颅MRI结果显示, 它能促进脑部活动的改善^[9]。

本次研究结果显示, 治疗后, 两组患者GAD-7与PHQ-9评分均有所下降, 且研究组评分明显低于对照组(P 均 < 0.05), 提示双歧杆菌辅助治疗慢性乙型肝炎合并心境障碍患者, 可缓解负性情绪。分析可能的原因: 慢性乙型肝炎患者的肠道微生态会出现不同程度的失调, 肠-肝轴作为联系肠道和肝脏的中间纽带, 在慢性乙肝病毒疾病的发生和发展与肠道微生态紊乱相互影响的过程中发挥重要作用。

肠道中含有丰富的分泌细胞,双歧杆菌辅助治疗可刺激肠内分泌细胞分泌多巴胺、色氨酸、5-羟色胺等神经递质,改善相关代谢通路的活性,进而发挥抗焦虑抑郁的作用;同时双歧杆菌可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,改善患者的心理健康^[10]。此外,肠道具有独立的肠神经系统,可控制肠道的运动和分泌,主要通过迷走神经与大脑的神经系统相联系。双歧杆菌可将肠道分泌因子的影响通过肠神经系统、迷走神经来传达给大脑的神经系统,从而改善患者脑功能,缓解焦虑抑郁情绪^[11]。

本次研究结果显示,治疗后,研究组的IL-6、IL-8、TNF- α 均低于对照组,AST、ALT均低于对照组,ALB高于对照组(P 均 <0.05),提示双歧杆菌辅助治疗慢性乙型肝炎合并心境障碍患者,可减轻炎症,改善患者肝功能。分析可能的原因:双歧杆菌作为人体肠道内的代表性益生菌,可改善肠道菌群环境,阻断肠源性内毒素血症的发生发展,增强肠道屏障功能,提高肠道黏膜屏障效应,有效缓解炎症。同时,双歧杆菌可通过抑制T淋巴细胞分泌炎症因子,进一步缓解炎症^[12],有效避免炎症因子通过肠道黏膜进入血液后损伤肝细胞^[13]。此外,双歧杆菌通过调节神经递质的分泌,重塑下丘脑-垂体-肾上腺轴等途径来有效缓解焦虑抑郁情绪,增强患者的自我效能感,提高其治疗依从性^[14],从而进一步改善患者肝功能。

综上所述,双歧杆菌辅助治疗慢性乙型肝炎合并心境障碍患者,可缓解其负性情绪,减轻炎症,改善肝功能。本次研究因实验经费有限,入组的研究样本量较少,无法充分代表整体患者群体,可能影响结果的稳定性和可靠性,从而限制了结论的推广性。在未来的研究中将继续扩大样本量、进行长期随访、采用更全面的评估工具和方法,以提高研究的可靠性和适用性。

参考文献

1 闫宝书.慢性乙型肝炎患者焦虑状态及其影响因素分析

[J].华南预防医学,2020,46(5):571-573.

- 2 宁会彬,靳慧鸣,李宽,等.721例ALT正常慢性乙型肝炎患者肝脏病理炎症纤维化情况及影响因素分析[J].中华肝脏病杂志,2022,30(7):746-751.
- 3 祁智,朱丹,王爱莉,等.益生菌制品消费与缺血性卒中患者卒中后抑郁的相关性[J].国际脑血管病杂志,2022,30(7):489-493.
- 4 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(12):1309-1331.
- 5 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组.综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识[J].中华神经科杂志,2016,49(12):908-917.
- 6 徐懂,郭丽颖,贾建伟,等.乙肝代偿期肝硬化患者中医证型与焦虑抑郁相关性研究:附187例临床资料[J].江苏中医药,2020,52(11):38-41.
- 7 赵志方,秦松,王莉,等.慢性乙型肝炎患者肠道菌群与肝脏生化指标的相关性[J].生物工程学报,2021,37(1):301-311.
- 8 雷诗卉,李薇,杨蕙,等.益生菌调节肠道菌群对糖尿病并发抑郁症大鼠血糖及抑郁样行为的影响[J].中华糖尿病杂志,2022,14(12):1453-1460.
- 9 陈乐涛,郭丽琼,马睿,等.微生态食品调节肠道菌群抗抑郁研究进展[J].生物学杂志,2022,39(4):98-103.
- 10 王凯新,董晓梦,苏毅鹏,等.肠道菌群与抑郁症关系的研究进展[J].吉林大学学报(医学版),2022,48(4):1094-1100.
- 11 陈文璐,闫晓如,高继萍,等.肠道菌群在抑郁症发生中的调控机制研究进展[J].中国比较医学杂志,2022,32(10):130-135.
- 12 吴超,郭芙蓉,苏桂华.益生菌对慢性乙型肝炎肝硬化患者免疫功能及肠道菌群的影响[J].川北医学院学报,2021,36(1):83-86.
- 13 朱泽,郝双影.益生菌对慢性乙型肝炎患者肠道菌群的影响[J].胃肠病学和肝病杂志,2021,30(1):88-94.
- 14 符仲标,唐明亮,刘昌江,等.乙型肝炎肝硬化患者肠道菌群的特征及微生态制剂的疗效[J].中国老年学杂志,2022,42(7):1614-1616.

(收稿日期 2024-10-20)

(本文编辑 高金莲)