

# 医学院校临床课程教学中关于肝硬化肠道菌群失调疗效观察\*

陈晓艳<sup>1</sup> 田玲玲<sup>1</sup> 范妮<sup>2</sup>

(1. 山东中医药高等专科学校医学系, 山东 烟台 264199;  
2. 青岛市第六人民医院一病区, 山东 青岛 266000)

**摘要:** 临床课程是医学教学体系的重要组成部分, 在教学中培养学生的临床思维能力、锻炼疾病诊治技能的过程。肝硬化作为一种较为常见的慢性进行性肝脏疾病, 是医学院校学生临床课程学习中的重要内容。以失代偿期肝硬化患者68例为研究对象, 对照组予肝硬化常规治疗, 试验组据中医证型予参苓白术散加减+益生菌+肝硬化常规治疗2周。评价两组患者疗效, 检测两组患者治疗前、后肝功能指标。试验组谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、血氨水平均低于对照组, 存在统计学差异。治疗后两组血清白蛋白(ALB)比较, 无统计学差异。参苓白术散加减结合益生菌强化治疗, 可改善失代偿期肝硬化肠道菌群失调, 增强肠黏膜屏障功能。通过分析两组疗效, 提升学生综合分析能力, 全面培养学生疾病诊治能力。

**关键词:** 肝硬化 肠/微生物学 肠道菌群失调 益生菌

**中图分类号:** G64 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-9082(2023)02-0121-03

临床医学课程内容涉及面广、整体性强, 其疾病谱也随着人们生活方式转变而变化。肝硬化多由慢性乙型病毒性肝炎发展而来, 给人民的健康造成了严重危害, 是医学院校学生学习临床课程知识体系的重要组成部分。肝硬化失代偿期患者存在门静脉高压、脾功能亢进、门体静脉间侧支循环的建立和开放, 机体免疫功能降低, 肠道菌群失调等, 往往存在肠黏膜屏障功能受损<sup>[1]</sup>。近年来, 不断有研究表明, 肠道微生态失调情况与肝硬化病情严重程度相关。有效改善肠道菌群失调, 对肝硬化失代偿期患者病情及预后十分重要。

参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》<sup>[2]</sup>, 具健脾益气, 和胃渗湿之效。现代药理研究表明, 参苓白术散能促进益生菌生长、改善肠道菌群、调节肠道免疫作用。本文通过比较对照组与参苓白术散+益生菌制剂结合强化治疗效果, 为更好地保护肝脏功能、减少肝硬化失代偿期并发症、改善肝硬化患者的预后提供一定的临床研究支持。通过分析两组患者不同治疗方案的疗效, 培养医学生扎实的理论知识和科学的思维能力, 提高学生的临床心理素质, 为医药院校教学及临床应用提供实践支持。

## 一、资料与方法

### 1. 病例选择

以肝功能Child-Pugh分级为B级的肝硬化患者68例为研

究对象。入选标准: ①经临床表现、各种生化指标及腹部B超或CT等检查确诊; ②无合并肝外疾病所致的吸收不良性疾病; ③既往无胃肠道及腹腔外科手术史; ④近2周未使用微生态制剂及抗生素; ⑤未合并感染(除自发性腹膜炎外)。

排除标准: ①代偿期肝硬化者; ②合并其他嗜肝病毒感染、酒精性肝病、药物性肝损害者; ③合并严重并发症, 如肝性脑病、上消化道大出血、原发性肝癌等; ④近2周服用微生态制剂、抗生素等药物者; ⑤患者和/或家属不愿意参加者。

试验组33例, 其中男性23例, 女性10例; 年龄34~68岁, 平均年龄(51.1±11.0)岁。对照组35例, 其中男性27例, 女性8例; 年龄29~73岁, 平均年龄(54.7±6.8)岁。两组患者性别、年龄等资料比较无统计学差异。本研究经医学伦理委员会审核批准, 患者及家属均对本研究充分了解, 并签署知情同意书。

### 2. 药物制备及治疗

参苓白术散(组成: 人参15g, 茯苓15g, 薏苡仁15g, 炒白术15g, 白扁豆15g, 山药15g, 陈皮9g, 莲子肉15g, 砂仁9g, 桔梗9g, 黄连6g, 炙甘草6g)。据辨证证型加减: 肝郁脾虚者合用痛泻要方(白术12g, 白芍9g, 陈皮6g, 防风9g); 湿热明显者加茵陈蒿汤(茵陈15g, 栀子9g, 大黄6g); 肝肾阴虚者加用女贞子12g, 旱莲草12g; 瘀血阻络

\* 基金项目: 山东中医药高等专科学校校级科研项目(自然科学类): 参苓白术散联合益生菌对肝硬化肠道菌群失调临床疗效观察, 项目编号2020ky01。

者加红花9g、桃仁9g；脾肾阳虚者加用桂枝9g、附片6g。饮片由中药房统一提供。

研究对象随机分为对照组、试验组。对照组予肝硬化常规治疗。试验组据中医证型予参苓白术散加减+益生菌+肝硬化常规治疗。参苓白术散日一剂，煎药机煮煎2次，混合药液至300mL，晨起、晚间各150ml温服。酪酸梭菌二联活菌散（常乐康），科兴生物制药股份有限公司生产，500mg/袋，3袋/次，日两次，凉开水送服。7日为一疗程，共用药2个疗程。

### 3. 观察指标

#### 3.1 疗效评价指标

入组患者分别治疗两周后，进行疗效评价。显效：患者在治疗后，恶心、腹胀、食欲不振等临床症状和体征完全消失或明显改善。有效：治疗后上述症状有所改善。无效：治疗后上述症状无改善，甚至加重。总有效率=显效率+有效率。

#### 3.2 肝功能指标

分别检测两组患者治疗前、后谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、白蛋白（ALB）、总胆红素（TBIL）、血氨。

### 4. 统计分析

使用SPSS19.0做统计分析，计量资料用平均数±标准差表示，组间比较采用t检验或 $\chi^2$ 检验。所有的检验均为双侧检验，以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 二、结果

### 1. 两组患者治疗后临床疗效比较

表1显示，治疗后试验组临床疗效总有效率与对照组相比，无统计学差异（ $P>0.05$ ）。

表1 两组患者治疗后临床疗效比较例（%）

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
试验组	33	11 (33.3)	18 (54.5)	4 (12.1)	29 (87.9)
对照组	35	9 (25.7)	17 (48.6)	9 (25.7)	26 (74.3)

### 2. 两组治疗前、后肝功能指标比较

表2显示，治疗前两组肝功能指标比较，无统计学差异。治疗后试验组ALT、AST、TBIL、血氨水平均低于对照组，存在统计学差异（ $P<0.05$ ）；两组ALB比较，无统计学差异（ $P>0.05$ ）。

表2 两组肝功能指标比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别		ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TBIL (umol/L)	血氨 (umol/L)
试验组	治疗前	86.2±28.6	60.4±33.7	37.1±6.3	34.3±19.8	49.1±12.1
	治疗后	50.6±19.2	41.5±15.5	39.2±8.9	19.4±4.7	31.5±7.5
对照组	治疗前	83.3±35.9	65.3±38.9	38.6±6.0	32.2±18.3	46.2±12.4
	治疗后	60.3±19.5	51.7±21.5	40.0±6.8	23.0±8.3	39.7±10.4

注：治疗前：试验组vs对照组；治疗后：试验组vs对照组。

## 三、讨论

新时代医学课程体系的发展，要求培育基础理论知识扎实、具有临床医学诊疗思维的高素质医学人才。肝硬化是消化科常见疾病，是医学生临床课程中的重要知识章节。肝硬化在中医学属于“癥瘕”“臌胀”“积聚”等范畴，其发生主要责之于外感湿热疫毒，内伤饮食劳倦，或者继发于它病，而湿热蕴结、气滞血瘀则是肝硬化发生的基本病理变化。

肠道菌群是一个约有100余种菌属、400余种菌种组成的极其复杂的微生态系统，与人体存在相互制约、互惠共生的关系，对人体发挥有益的作用<sup>[3]</sup>。肝脏病变引起肠道菌群改变，破坏肝-肠轴平衡<sup>[4]</sup>，进一步损害肝功能<sup>[5]</sup>。肝病时肠屏障功能受损，内毒素和大量细菌经由淋巴系统和门静脉直接侵入人体循环，加重肠源性内毒素血症，并出现细菌易位。肝硬化患者肠道菌群失调情况，与其病变严重程度相关<sup>[6]</sup>。肝硬化Child-Pugh评分与肠道链球菌比例呈正相关，与肠道毛螺菌科细菌比例呈负相关。肝硬化多种并发症的发生发展过程也有肠道菌群的参与。肝硬化患者肠道感染源之一可能是肠道来源的链球菌。自发性腹膜炎、腹水的发生分别与梭菌、乳酸杆菌的比例呈负相关。魏凯艳等<sup>[7]</sup>运用16sDNA测序技术分析肠道微生物群，证实病理性细菌移位、免疫防御受损，影响胆汁酸代谢，促炎微生物肠和杆菌科等致病菌群过度繁殖，协同释放炎症因子和内毒素，破坏肠道屏障功能。因此，如何恢复肠道生物屏障、增强肠道黏膜局部免疫功能，对于肝硬化失代偿期患者减轻内毒素血症、保护肝功能十分必要。

祖国医学中并没有肝硬化合并肠道菌群失调的说法，根据其两者共同临床表现，可归属于中医学“泄泻”“便秘”等范畴。泄泻的病机关键是脾虚湿盛，病理因素多与“湿邪”有关，根据2011年《肝硬化中西医结合诊疗共识》<sup>[8]</sup>，结合临床肝病科各专家意见，肝硬化合并肠道菌群失调的中医证型可分为六种：脾虚湿困证、肝郁脾虚证、湿热蕴结证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证以及瘀血阻络证。其中最常见的证型为脾虚湿困证<sup>[9]</sup>，以健脾化湿为主治疗此证，常选用参苓白术散加减化裁。

参苓白术散组方中人参、茯苓、白术、甘草补气健脾，山药、莲肉、扁豆补脾渗湿；砂仁行气化滞、和胃醒脾；桔梗宣肺利气、升清，用以载药上行。诸药合用，临床主要用于治疗形体消瘦，四肢乏力，脉细缓，舌苔白腻，面色萎黄，脾胃虚弱，食少便溏，胸脘痞塞，腹胀肠鸣。现用于慢性胃肠炎、慢性肝炎、慢性肾炎及其他消耗性疾病、辨证属脾虚挟湿者。现代药理研究证实，参苓白术散促进肠道微生物双歧杆菌的增加，克制病原菌或致病菌数量的上升，能调节肠道菌群平衡<sup>[10]</sup>，在大鼠肠道中也表现有调节淋巴细胞和炎症因子的作用<sup>[11]</sup>。黄玉珍<sup>[12]</sup>等研究大鼠炎症性肠病模型发现，参苓白术散可降低肠组织炎症因子含量，下调白介素-6等蛋白表达，降低血浆二胺氧化酶及D-乳酸含量，修复受损的肠黏膜屏障。王彦芳等<sup>[13]</sup>实验观察脾虚水湿不化大鼠模型的参苓白术散健脾功效，可能与调节Th1/Th2平衡，恢复胃肠功能，升高免疫球蛋白相关。丁维俊等<sup>[14]</sup>在大黄灌胃建立脾虚小鼠的模型，给予参苓白术散治疗，发现治疗后益生菌乳杆菌、双歧杆菌、类杆菌等含量均显著上升，且双歧杆菌超过正常水平，条件致病菌肠球菌、大肠杆菌数量明显下降，低于正常水平。研究表明参苓白术散能扶植肠道益生菌，提高肠道双歧杆菌含量；间接抑制病原菌及条件致病菌，降低大肠杆菌、肠球菌数量，促进肠道菌群动态平衡的恢复，调节紊乱的肠道菌群，从中医理论角度来是通过“扶正祛邪”的治疗原则以调节肠道微生物的生态平衡。

目前针对肠道菌群失调的西药治疗主要是微生态制剂，包括益生菌、益生元和合生元三类<sup>[15]</sup>。本研究在中医病机、西医理论指导下，结合参苓白术散的古籍记载及现代药理机制研究，选用参苓白术散组方，针对不同的中医证型加减化裁，监测分析治疗前、后肝功能相关指标。治疗后试验组ALT、AST、TBIL、血氨水平均低于对照组，存在统计学差异，提示参苓白术散加减结合益生菌强化治疗具备降低肝硬化患者血清毒素水平、改善肝功能状态、治疗肠道菌群失调、增强肠黏膜屏障功能等多重效果。治疗后两组血清ALB比较，无统计学差异，考虑与本研究实施期限、参苓白术有效成分提取方法、制剂等有关。治疗后试验组临床疗效总有效率与对照组比较，无统计学差异(P>0.05)，考虑与本研究病例数较少有关系。

本文观察参苓白术散加减结合益生菌强化治疗肝硬化肠道菌群失调的临床疗效，表明此法对肝硬化失代偿期肠黏膜屏障具有保护作用，拓展参苓白术散的应用范围，为

中药参与肝硬化的治疗提供实践依据。通过本文的观察研究，在临床课程教学中引导学生锻炼思考创新能力，提高实际工作能力，形成科学的临床思维，全面培养学生临床分析能力，提高学生的综合素质，为社会输送优秀的医学人才。

#### 参考文献

- [1]田宁强,苏云涛.益生菌联合谷氨酰胺治疗肝硬化的临床效果及对肠黏膜屏障、肝功能的影响[J].临床医学研究与实践,2018,3(11):16-17.
- [2]鄢宏亮.参苓白术散在脾虚湿盛证中的临床应用观察[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(53):20,2.
- [3]黄梦雪,陈刚.慢性肝病患者中小肠细菌过度生长的研究[J].安徽医科大学学报,2022,57(7):1134-1137.
- [4]周永健.肠道微生物与肝硬化[J].实用肝脏病杂志,2016,19(2):139-142.
- [5]谢渭芬,曾欣.肠道微生态:肝硬化诊疗新靶点[J].中华消化杂志,2018,38(11):765-767.
- [6]闻慧,史玉领.乙型肝炎病毒感染肝硬化患者肝功能与肠道菌群的相关性[J].河南医学研究,2022,31(9):1651-1654.
- [7]魏凯艳,黄胡萍.肝硬化患者肠道菌群的初步分析及肠型分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2022,31(2):158-164.
- [8]刘成海,危北海.肝硬化中西医结合诊疗共识[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(04):277-279.
- [9]谢翠燕.肝硬化合并肠道菌群失调的致病因素分析及常见中医证型分布[D].武汉:湖北中医药大学,2019.
- [10]辜沅,舒青龙.基于肠道微生态的参苓白术散药理研究进展[J].时珍国医国药,2018,29(3):674-676.
- [11]鄢鹤铭.参苓白术散对肠道菌群及免疫调节作用的探讨[J].新中医,2015,47(11):1-2.
- [12]黄玉珍.参苓白术散对脾虚泄泻幼鼠肠黏膜屏障的修复作用[J].中医药学报,2016,44(5):40-43.
- [13]王彦芳.参苓白术散对脾虚水湿不化模型大鼠健脾功效的研究[J].中华中医药学刊,2019,37(1):60-63.
- [14]丁维俊,周邦靖,翟慕东,等.参苓白术散对小鼠脾虚模型肠道菌群的影响[J].北京中医药大学学报,2006,29(8):530.
- [15]罗万蓉,蒋香梅.肠道菌群强化改善方案对乙肝肝硬化患者肝纤维化程度、肠道通透性指标及炎症细胞因子的影响[J].肝脏,2019,24(2):178-181.