

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.02.017

✦ 临床医学研究 ✦

# 基于肠-肝轴与免疫调节探讨双歧杆菌三联活菌对慢性乙型肝炎合并非酒精脂肪性肝病患者疗效及颈动脉粥样样风险的影响

吴丽蒙, 李文婷, 孔琳玲, 姚坚

(南通市第一人民医院感染性疾病科, 江苏 南通 226000)

**【摘要】目的:** 基于肠-肝轴与免疫调节探讨双歧杆菌三联活菌对慢性乙型肝炎(CHB)合并非酒精脂肪性肝病(NAFLD)患者疗效及颈动脉粥样样风险的影响。**方法:** 选取 130 例 CHB 合并 NAFLD 患者为研究对象, 按照治疗方式不同将患者分为观察组与对照组, 每组各 65 例。对照组予以常规综合治疗; 观察组在对照组的基础上加用双歧杆菌三联活菌治疗, 持续干预 6 个月。比较两组病毒学应答、肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$  谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)]、肝脏脂肪变性及纤维化程度[受控衰减参数(CAP)、肝脏硬度值(LSM)]、肠道菌群指标[双歧杆菌属与肠杆菌科相对丰度、菌群  $\alpha$  多样性(Shannon 指数)]、肠黏膜屏障指标[内毒素(LPS)、二胺氧化酶(DAO)、脂肪酸结合蛋白(I-FABP)]、炎症与免疫指标[高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6(IL-6)、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值、调节性 T 细胞(Treg)比例]、颈动脉粥样硬化风险指标[颈动脉内-中膜厚度(CIMT)、颈动脉斑块检出率、颈动脉斑块最大面积、颈动脉血流动力学参数收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)、阻力指数(RI)]水平。**结果:** 治疗后, 观察组 HBV DNA 水平低于对照组( $P < 0.05$ ); 血清 ALT、AST、GGT、CAP、LSM 水平低于对照组( $P < 0.05$ ); 两组治疗后血清 TBIL 水平无统计学差异( $P > 0.05$ ); 治疗后, 观察组双歧杆菌丰度、Shannon 指数高于对照组, 肠杆菌科丰度低于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组血清肠黏膜屏障功能指标 LPS、DAO、I-FABP 水平低于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组血清炎症指标 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平低于对照组, 免疫指标 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值、Treg 细胞比例高于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组 CIMT 厚度、斑块最大面积小于对照组( $P < 0.05$ ); 两组治疗后颈动脉斑块检出率及颈动脉血流动力学指标 PSV、EDV、RI 水平无统计学差异( $P > 0.05$ )。**结论:** 在标准抗病毒治疗基础上加用双歧杆菌三联活菌, 可调节肠道菌群平衡, 修复肠黏膜屏障, 抑制机体炎症反应, 改善免疫紊乱, 进而增强 CHB-NAFLD 患者病毒学应答, 改善肝功能, 减轻其肝脏脂肪变性、纤维化, 延缓颈动脉粥样硬化早期进展。

**【关键词】** 慢性乙型肝炎; 非酒精脂肪性肝病; 颈动脉粥样样病变; 双歧杆菌三联活菌; 肠-肝轴; 免疫调节

**【中图分类号】** R512.62; R575.5 **【文献标志码】** A

## Effect of live combined Bifidobacterium triple viable capsules on chronic hepatitis B patients with non-alcoholic fatty liver disease and its impact on carotid atherosclerosis risk based on the gut-liver axis and immune regulation

WU Li-meng, LI Wen-ting, KONG Lin-ling, YAO Jian

(Department of Infectious Diseases, Nantong First People's Hospital, Nantong 226000, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the effect of Bifidobacterium triple viable capsules on the efficacy and carotid atherosclerosis risk in patients with chronic hepatitis B (CHB) complicated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on the gut-liver axis and immunomodulation. **Methods:** 130 CHB patients with NAFLD were divided into an observation group and a control group according to different treatment methods, with 65 cases in each group. The control group received conventional comprehensive treatment, and the observation group received Bifidobacterium triple viable capsules in addition to the treatment of the control group. After 6 months of continuous intervention, virological response, liver function [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST),  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL)], liver steatosis and fibrosis [controlled attenuation parameter (CAP), liver stiffness measurement (LSM)], intestinal flora indices [relative abundance of

**基金项目:** 江苏省南通市卫生健康委科研课题(QNZ2022012)

**作者简介:** 吴丽蒙(1990-), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: wlm877342886@126.com

**通讯作者:** 姚坚。E-mail: yaojian1977@163.com

Bifidobacterium and Enterobacteriaceae, flora  $\alpha$  diversity (Shannon index)], intestinal mucosal barrier indices [endotoxin (LPS), diamine oxidase (DAO), intestinal fatty acid binding protein (I-FABP)], inflammation and immune indices [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio, regulatory T cell (Treg) proportion], and carotid atherosclerosis risk indices [carotid intima-media thickness (CIMT), carotid plaque detection rate, maximum area of carotid plaque, carotid hemodynamic parameters peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), resistance index (RI)] were compared between the two groups. **Results:** HBV DNA level in the observation group after treatment was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Serum ALT, AST, GGT, CAP, and LSM levels in the observation group after treatment were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in serum TBIL levels between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). The abundance of Bifidobacterium and Shannon index in the observation group after treatment were higher than those in the control group, and the abundance of Enterobacteriaceae was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Serum intestinal mucosal barrier function indices LPS, DAO, and I-FABP levels in the observation group after treatment were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Serum inflammatory indices hs-CRP, TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels in the observation group after treatment were lower than those in the control group, and immune indices CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio and Treg cell proportion were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). CIMT thickness and maximum plaque area in the observation group after treatment were smaller than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in carotid plaque detection rate and carotid hemodynamic parameters PSV, EDV, and RI levels between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The addition of Bifidobacterium triple viable capsules to standard antiviral therapy can regulate intestinal flora balance, repair the intestinal mucosal barrier, inhibit systemic inflammatory response, improve immune disorders, thereby enhancing virological response in CHB-NAFLD patients, improving liver function, reducing liver steatosis and fibrosis, and delaying the early progression of carotid atherosclerosis.

**【Key words】** Chronic hepatitis B; Non-alcoholic fatty liver disease; Carotid atherosclerosis; Bifidobacterium triple viable capsules; Gut-liver axis; Immunomodulation

近年来,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)共病的情况逐渐增多,病毒因素与代谢异常产生协同作用,不仅加重肝脏炎症损害、促进肝纤维化发展,也显著增加肝细胞癌发病风险,给临床诊治带来重大挑战<sup>[1]</sup>。进一步研究发现,肠-肝轴作为连接肠道与肝脏的重要病理生理桥梁,在CHB-NAFLD的疾病发生机制中发挥核心作用。这类患者常伴有肠道微生态失调,菌群结构紊乱可损害肠黏膜屏障功能,致使内毒素等细菌代谢产物进入血液循环,经门静脉系统转运至肝脏,进而激活Toll样受体4/核因子- $\kappa$ B信号通路,诱发肝脏慢性炎症反应,并加重全身性免疫异常,进一步推动肝细胞脂肪变性与HBV病毒复制<sup>[2]</sup>。此外,肠道菌群失调还可干扰脂质代谢平衡、增强氧化应激反应,从而参与颈动脉粥样硬化的发生发展。目前CHB的标准抗病毒治疗虽能有效控制病毒复制,但在改善肝脏脂肪病变、纠正代谢紊乱及全面抑制肝脏炎症方面效果有限。免疫调节在CHB与NAFLD的疾病进展中占据关键地位,肠道菌群及其代谢产物能够通过肠-肝轴途径直接或间接调控机体免疫状态,进而影响肝脏炎症及纤维化进程<sup>[3-4]</sup>。双歧杆菌三联活菌属临床常用益生菌制剂,被广泛应用于胃肠及代谢疾病治疗中,可发挥肠道微生态调节、肠黏膜屏障修复的作用,然而其在CHB-NAFLD患者中的疗效与机制尚缺乏相关证

据支持<sup>[5]</sup>。基于此,本研究拟探讨常规抗病毒方案联合双歧杆菌三联活菌在CHB-NAFLD患者中的应用效果,并阐述其对颈动脉粥样硬化斑块形成的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年6月南通市第一人民医院130例CHB合并NAFLD患者为研究对象,按照治疗方式不同将患者分为观察组与对照组,每组各65例。观察组中,男性38例,女性27例;年龄( $48.77 \pm 8.02$ )岁;体质量指数(BMI)( $25.32 \pm 2.05$ )kg/m<sup>2</sup>;CHB病程( $8.29 \pm 2.04$ )年;NAFLD病程( $3.19 \pm 1.02$ )年。对照组中,男性36例,女性29例;年龄( $49.04 \pm 7.83$ )岁;BMI( $25.10 \pm 2.14$ )kg/m<sup>2</sup>;CHB病程( $7.95 \pm 2.11$ )年;NAFLD病程( $3.23 \pm 0.96$ )年。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准通过,患者及其家属知情同意。纳入标准:(1)依据《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[6]</sup>的诊断标准,确诊为HBsAg阳性持续超过6个月,且血清HBV DNA水平不低于 $2.0 \times 10^3$  IU/mL;(2)参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南》<sup>[7]</sup>,经腹部超声检查确认存在弥漫性肝脏脂肪变性,并已排除酒精过量摄入及其他已知肝损伤因素;(3)年龄 $\geq 18$ 岁,性别不限;(4)入组前已连续接受恩替卡韦或替诺福韦酯等

核苷(酸)类似物抗病毒治疗  $\geq 3$  个月,且 HBV DNA 处于稳定控制状态(检测值  $< 2\ 000$  IU/mL);(5)具备完整的临床诊疗记录。排除标准:(1)已合并肝硬化(Child-Pugh 分级为 B 或 C 级)、肝细胞癌或其他恶性实体肿瘤;(2)合并丙型、丁型或戊型肝炎等其他类型病毒性肝病;(3)伴有严重心、脑、肾等重要器官功能不全;(4)存在甲状腺功能紊乱、糖尿病酮症酸中毒等代谢性急症;(5)近 1 个月内曾使用益生菌、益生元、抗生素或免疫调节药物(例如糖皮质激素、干扰素等);(6)处于妊娠期或哺乳期的女性患者;(7)存在急性感染、创伤等应激状态。

## 1.2 方法

对照组患者接受标准综合干预措施,具体包括:(1)抗病毒治疗:采用核苷(酸)类药物口服给药,在以下两种方案中选择其一:恩替卡韦片(正大天晴药业, H20100019), 0.5 mg/次, 1 次/d, 需在胃排空状态下服用(进食前后至少间隔 2 h);或富马酸替诺福韦二吡呋酯片(葛兰素史克制药, H20150080), 300 mg/次, 1 次/d, 给药时间不受进餐限制。在治疗阶段,每四周检测一次肝功能指标,每 8 周测定一次 HBV DNA 载量,依据病毒学反应适时调整用药策略(若 HBV DNA 持续低于 200 IU/mL,则维持当前剂量;若发生病毒学突破,则由主管医师评估后调整抗病毒用药)。(2)肝脏保护及抗炎处理:结合患者具体肝功能检测指标,选用多烯磷脂酰胆碱胶囊(456 mg/次, 3 次/d)或双环醇片(25 mg/次, 3 次/d),旨在优化肝脏生化参数。(3)生活习惯调整:对全部研究对象实施规范化健康教育,引导其建立科学饮食模式(限制总能量与脂肪摄取,提高膳食纤维比例),坚持每周不少于 150 min 的中等强度规律有氧锻炼,并进行行为方式修正,以实现体重调控及代谢状态改善。观察组在实施对照组全部措施的同时,额外加用微生态调节剂双歧杆菌三联活菌制剂(上海信谊药厂, S10950032), 4 粒/次, 3 次/d, 以  $\leq 40$  °C 的温水于餐前半小时送服,防止高温导致菌体失活。两组研究对象的干预周期均为 6 个月。研究期间,所有患者均需填写用药日志,详尽登记每日药物使用情况、膳食内容及运动计划执行程度;项目组成员每周进行 1 次电话回访,每月安排 1 次门诊复诊,评估患者用药遵从度(依从性 = 实际服药天数/应服药天数  $\times 100\%$ , 达标标准为  $\geq 85\%$ );如发生腹胀、腹泻、皮疹等不良事件,需准确记载其发生时间、严重等级及持续时间,视情况暂时停药并予以症状缓解措施,所有相关数据均纳入安全性评价体系。

## 1.3 观察指标

1.3.1 病毒学应答 在治疗前及治疗 6 个月后,分

别采集患者空腹状态下的静脉血样本 5 mL,经离心处理(转速 3 000 r/min,时长 10 min,温度 4 °C)以分离血清。采用实时荧光定量 PCR 技术测定血清中 HBV DNA 的水平,检测设备为实时荧光定量 PCR 系统(罗氏, LightCycler 480 II 型),配套使用上海之江生物 HBV DNA 检测试剂盒,线性检测范围为  $20 \sim 1.0 \times 10^8$  IU/mL,所有实验步骤均严格按照试剂盒操作指南执行。

1.3.2 肝功能 于治疗前及治疗 6 个月后,取上述血清样本,采用全自动生化分析仪(日立, 7600 型)检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$  谷氨酰转移酶(GGT)及总胆红素(TBIL)水平。

1.3.3 肝脏脂肪变性及纤维化程度 于治疗前及治疗 6 个月后,采用瞬时弹性成像仪(法国 Echo-sens FibroScan 502 型)评估,检测前患者需保持至少 8 h 的空腹状态,取仰卧位,检测区域定位于右侧腋中线与肋缘交点下方 2 cm 处,探头频率设定为 5.0 MHz。采用受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP),单位为 dB/m,对肝脏脂肪变性程度进行量化评估,同时以肝脏硬度测定值(liver stiffness measurement, LSM),单位为 kPa,作为肝纤维化程度的评价指标。

1.3.4 肠道菌群指标 于治疗前及治疗 6 个月后,分别收集入组患者的新鲜粪便标本 5 g。CTAB 方法提取粪便样本中的总 DNA,选用针对 16S rRNA 基因 V4-V5 可变区的特异性引物(515F: 5'-GTGC-CAGCMGCCGCGGTAA-3'; 907R: 5'-CCGT-CAATTCMTTTRAGTTT-3')进行 PCR 扩增,扩增所得产物经琼脂糖凝胶电泳确认后,利用 Illumina MiSeq 高通量测序系统完成测序。随后基于 QI-ME2 分析流程开展生物信息学处理,评估微生物群落的  $\alpha$  多样性(Shannon 指数)以及双歧杆菌属、肠杆菌科等代表性菌群的相对含量(以百分比表示)。

1.3.5 肠黏膜屏障指标 于治疗前及治疗 6 个月后,取上述血清样本,采用酶联免疫吸附法检测血清内毒素(lipopolysaccharide, LPS)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3.6 炎症与免疫指标 于治疗前及治疗 6 个月后,取上述血清样本,采用酶联免疫吸附法检测血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6(IL-6)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技。另采集患者外周静脉血 2 mL,加入含

EDTA-K2 的抗凝真空管中混匀,检测在 BD FACS-Canto II 流式细胞仪上进行,所使用的 CD4-FITC、CD8-PE 和 Foxp3-APC 抗体均购自 BD Biosciences 公司,获取 CD4<sup>+</sup> T 细胞与 CD8<sup>+</sup> T 细胞的百分比及两者比值。Treg 细胞被定义为 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> 的细胞亚群,并计算其占 CD4<sup>+</sup> T 细胞的频率。

1.3.7 颈动脉粥样硬化风险指标 于治疗前及治疗 6 个月后,使用彩色多普勒超声诊断仪(飞利浦, IU22 型)进行检测。受检者取仰卧位,头部转向对侧以充分显露颈部区域,自颈总动脉起始段至分叉处实施连续扫描。检测内容包括:颈动脉内-中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT),于颈总动脉分叉近端 1 cm 区间内,分别测量舒张末期前壁与后壁的内膜-中层厚度,左右两侧各选取三个测量位点并计算其均值;颈动脉斑块情况,记录斑块是否检出,并在纵切面下采用轨迹法测量最大斑块面积;血流动力学参数方面,将取样容积(1.5 mm)置于颈总动脉中段,调节声束-血流夹角至 60° 以内,获取收缩期峰值流速(PSV)与舒张末期流速(EDV),进而计算阻力指数(RI) = (PSV-EDV)/PSV。

#### 1.4 统计学分析

应用 SPSS 27.0 对数据进行统计分析。计量资料( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组

内比较采用配对样本  $t$  检验;计数资料采用  $[n(\%)]$  表示,组间比较采用独立样本  $\chi^2$  分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者病毒学应答水平比较

治疗前,两组患者 HBV DNA 水平无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 HBV DNA 水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患者肝功能水平比较

治疗前,两组患者血清肝功能指标水平无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者血清肝功能指标 ALT、AST、GGT 水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ );两组血清 TBIL 水平无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者病毒学应答水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HBV DNA(log <sub>10</sub> IU/mL)	
	治疗前	治疗后
观察组(n=65)	5.19±1.08	2.34±0.64 <sup>①</sup>
对照组(n=65)	5.27±1.13	3.26±0.87 <sup>①</sup>
t 值	0.413	6.868
P 值	0.681	<0.001

①  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 2 两组患者肝功能水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)		GGT(U/L)		TBIL(μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=65)	58.35±14.25	38.39±8.06 <sup>①</sup>	44.86±11.75	35.91±6.46 <sup>①</sup>	52.26±12.39	40.45±10.22 <sup>①</sup>	16.46±3.36	15.73±3.77 <sup>①</sup>
对照组(n=65)	57.81±13.49	44.26±9.25 <sup>①</sup>	45.24±10.60	39.08±5.34 <sup>①</sup>	51.67±11.43	46.11±11.64 <sup>①</sup>	16.69±3.82	16.17±3.40 <sup>①</sup>
t 值	0.222	3.857	0.194	3.049	0.282	2.946	0.364	0.699
P 值	0.825	<0.001	0.847	0.003	0.778	0.004	0.716	0.486

①  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

### 2.3 两组患者肝脏脂肪变性及纤维化程度比较

治疗前,两组患者肝脏脂肪变性及纤维化程度均无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 CAP、LSM 水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组患者肠道菌群指标变化比较

治疗前,两组患者肠道菌群指标水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,观察组双歧杆菌丰度、Shannon 指数均较治疗前升高( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组( $P < 0.05$ ),观察组肠杆菌科丰度较治疗前降低( $P < 0.05$ ),且低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 两组患者肠黏膜屏障功能指标比较

治疗前,两组患者肠黏膜屏障功能指标水平均无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组血清肠黏膜屏障功能指标 LPS、DAO、I-FABP 水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 3 两组肝脏脂肪变性及纤维化程度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CAP(dB/m)		LSM(kPa)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=65)	283.69±28.35	247.24±22.60 <sup>①</sup>	7.44±1.68	6.48±1.33 <sup>①</sup>
对照组(n=65)	279.86±24.27	258.13±25.74 <sup>①</sup>	7.62±1.50	7.13±1.25 <sup>①</sup>
t 值	1.476	2.563	0.644	2.871
P 值	0.143	0.012	0.521	0.005

①  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 4 两组患者肠道菌群指标变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	双歧杆菌(%)		肠杆菌科(%)		Shannon 指数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=65$ )	5.79±1.25	12.46±2.68 <sup>①</sup>	8.44±2.14	4.20±1.05 <sup>①</sup>	3.14±0.42	4.07±0.77 <sup>①</sup>
对照组( $n=65$ )	6.01±1.18	6.38±1.93	8.28±2.20	7.96±1.34	3.09±0.50	3.21±0.64
$t$ 值	1.032	14.842	0.420	17.807	0.617	6.925
$P$ 值	0.304	<0.001	0.675	<0.001	0.538	<0.001

① $P<0.05$ ,与同组治疗前比较。

表 5 两组患者肠黏膜屏障功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LPS(EU/mL)		DAO(ng/L)		I-FABP(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=65$ )	0.57±0.14	0.34±0.08 <sup>①</sup>	12.77±3.40	8.45±1.96 <sup>①</sup>	65.36±17.16	49.62±11.55 <sup>①</sup>
对照组( $n=65$ )	0.55±0.12	0.52±0.11 <sup>①</sup>	13.26±3.35	12.88±2.94 <sup>①</sup>	66.82±14.47	65.18±12.30 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.874	10.669	0.828	10.108	0.524	7.435
$P$ 值	0.384	<0.001	0.409	<0.001	0.601	<0.001

① $P<0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.6 两组患者炎症与免疫指标水平比较

治疗前,两组患者炎症与免疫指标水平均无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者血清炎症指标 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均较治疗前降低

( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ );免疫指标 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值、Treg 细胞比例均较治疗前升高( $P<0.05$ ),且观察组高于对照组( $P<0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者炎症与免疫指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	hs-CRP(mg/L)		TNF- $\alpha$ (pg/mL)		IL-6(pg/mL)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值		Treg 细胞比例(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=65$ )	5.84±1.20	2.47±0.63 <sup>①</sup>	38.46±7.27	22.79±5.36 <sup>①</sup>	25.81±5.44	14.73±3.88 <sup>①</sup>	1.17±0.31	1.54±0.27 <sup>①</sup>	5.16±1.02	7.54±1.21 <sup>①</sup>
对照组( $n=65$ )	5.73±1.14	4.14±0.96 <sup>①</sup>	39.25±6.89	31.66±6.28 <sup>①</sup>	26.19±4.62	21.45±5.79 <sup>①</sup>	1.20±0.26	1.33±0.30 <sup>①</sup>	5.20±1.10	5.99±1.07 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.536	11.726	0.636	8.661	0.429	7.773	0.598	4.195	0.215	7.737
$P$ 值	0.593	<0.001	0.526	<0.001	0.669	<0.001	0.551	<0.001	0.830	<0.001

① $P<0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.7 两组患者颈动脉粥样硬化风险指标比较

治疗前,两组患者颈动脉粥样硬化风险指标水平均无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗后,观察组患者 CIMT 厚度、斑块最大面积均小于治疗前( $P<$

0.05),且观察组小于对照组( $P<0.05$ )。两组患者治疗后颈动脉斑块检出率及颈动脉血流动力学指标 PSV、EDV、RI 水平均无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 7。

表 7 两组患者颈动脉粥样硬化风险指标比较[ $n$ (%), $\bar{x} \pm s$ ]

组别	CIMT(mm)		颈动脉斑块		斑块最大面积(mm <sup>2</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=65$ )	0.77±0.13	0.71±0.09 <sup>①</sup>	25(38.46)	25(38.46)	12.48±2.26	10.13±1.86 <sup>①</sup>
对照组( $n=65$ )	0.76±0.10	0.75±0.11	24(36.92)	26(40.00)	12.60±2.48	11.35±1.74 <sup>①</sup>
$\chi^2/t$ 值	0.492	2.269	0.033	0.032	0.288	3.862
$P$ 值	0.624	0.025	0.856	0.857	0.774	<0.001

续表 7

组别	PSV(cm/s)		EDV(cm/s)		RI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=65$ )	98.67±16.42	96.93±12.91 <sup>①</sup>	31.95±6.91	31.65±6.22	0.69±0.10	0.67±0.08
对照组( $n=65$ )	97.90±14.77	97.35±13.68	31.83±5.80	32.14±5.53	0.70±0.09	0.69±0.11
$\chi^2/t$ 值	0.281	0.180	0.107	0.475	0.599	1.185
$P$ 值	0.779	0.857	0.915	0.636	0.550	0.238

① $P<0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 3 讨论

CHB 是由乙型肝炎病毒持续性感染所诱发的一种肝脏炎症性疾病,据统计<sup>[8]</sup>,全球约有 2.9 亿人感染该病毒,我国属于该病的高流行区域,患者基数庞大。而 NAFLD 的发生则主要与肥胖及代谢综合征密切相关,其全球发病率呈持续上升趋势,目前已跃升为慢性肝病的主要类型之一<sup>[9]</sup>。CHB 与 NAFLD 共存已成为我国慢性肝病的重要临床特征,二者在病理机制上相互加剧,形成“代谢-病毒”共同作用导致的肝损伤模式,从而显著加快肝病进程<sup>[10]</sup>。当前主流的抗病毒治疗虽能有效抑制 HBV 的复制,但对 NAFLD 相关的代谢异常、肝细胞脂肪沉积及系统性低度炎症等方面的改善作用有限,难以完全遏制病情恶化。因此,探索能够多靶点干预此类复杂病理过程的辅助治疗策略,已成为当前研究的迫切需求。近年来,“肠-肝轴”在慢性肝病发病机制中的关键作用逐渐被揭示。肠道微生态失衡、肠黏膜屏障功能损害及其引发的内毒素血症,已被视作推动肝脏炎症反应、免疫失调以及代谢紊乱的核心因素<sup>[11]</sup>。在此背景下,微生态调节疗法为 CHB 合并 NAFLD 的综合治疗提供了新的方向。双歧杆菌三联活菌制剂含有长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌与粪肠球菌,是一种成熟的益生菌组合,理论上具备多路径调控能力,包括竞争性抑制病原菌定植、强化肠道屏障、调节机体免疫反应以及改善胆汁酸代谢等,从而同时干预病毒性肝炎与代谢相关肝损伤的不同病理环节,显示出独特的治疗潜力<sup>[12-13]</sup>。

本研究显示,在常规抗病毒治疗方案联合使用双歧杆菌三联活菌制剂,更有利于降低 CHB 患者 HBV DNA 载量,双歧杆菌三联活菌可能通过机体免疫调节,进而提升病毒清除能力。分析这一结果出现的具体原因机制,益生菌可促进树突状细胞分化与成熟,增强自然杀伤细胞细胞毒性,调控 T 细胞功能,改善机体免疫耐受状态。在肝组织病理方面,联合治疗患者肝功能指标 ALT、AST、GGT 水平低于对照组,且 CAP 和 LSM 下降,提示该方案在缓解肝内炎症,减轻脂肪变性,延缓肝纤维化进展方面具有协同作用。此种协同效应的形成可能基于以下路径:其一,益生菌有助于修复肠道黏膜屏障功能,减少内毒素易位,进而抑制肝内 Kupffer 细胞所驱动的炎症级联反应;其二,双歧杆菌代谢产生的乙酸、丁酸等短链脂肪酸,不仅能够改善机体的胰岛素敏感性,还可通过激活 G 蛋白偶联受体,发挥抗炎及抗肝纤维化效应;此外,肠道菌群的重构可能进一步调节肝脏胆汁酸代谢,经由法尼醇 X 受体信号通路改善脂质代谢紊乱,上述机制共同构成了益生菌

辅助治疗在改善慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病患者肝脏结局方面的生理学依据<sup>[14-15]</sup>。

在接受干预治疗后,本研究中观察组患者肠道菌群 Shannon 指数升高,提示菌群  $\alpha$  多样性水平得到改善,同时菌群组成分析显示双歧杆菌等有益菌的相对丰度明显上升,而肠杆菌科等条件致病菌的丰度则出现显著下降。在肠黏膜屏障功能方面,观察组患者血清中 LPS、DAO 及 I-FABP 水平均较前显著降低,其中 LPS 水平下降提示肠道通透性改善,门静脉系统中内毒素易位减少;DAO 作为反映肠黏膜完整性的关键酶,其水平降低表明黏膜结构趋于修复;I-FABP 作为肠上皮细胞损伤标志物,其下降进一步证实细胞损伤程度有所缓解<sup>[16]</sup>。一方面外源补充的双歧杆菌三联活菌在肠道内实现定植与扩增,与固有菌群形成交互作用,竞争生态位与营养物质,并可能通过分泌细菌素等抗菌成分,直接抑制肠杆菌科等潜在致病菌的繁殖,从而优化微生态结构;另一方面双歧杆菌通过酵解膳食纤维生成以丁酸盐为代表的短链脂肪酸,此类代谢产物能够促进肠上皮细胞增殖,并增强 Occludin、ZO-1 等紧密连接蛋白的表达与组装,进而降低肠道通透性,这也是观察组 DAO 与 I-FABP 水平下降的关键原因;此外,菌群多样性的维持亦发挥重要作用,Shannon 指数升高意味着菌群结构稳定性增强,稳定的微生态系统通过“菌群-免疫”相互作用可抑制致病菌异常增殖,从而形成良性的肠道微生态循环<sup>[14]</sup>。相比之下,对照组患者在单纯抗病毒治疗后,其肠道菌群结构及屏障功能相关指标均未见显著改善,表明单一抗病毒策略难以有效调节 CHB 合并 NAFLD 患者的肠-肝轴功能紊乱。

本研究证实,联合双歧杆菌三联活菌干预可降低 CHB 合并 NAFLD 患者机体炎性因子 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达,提高外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比值,增加 Treg 比例,系统揭示了该疗法从肠道微生态调控向促进全身性免疫炎症稳态恢复的完整路径。其潜在机制主要包括如下两方面:其一,肠道黏膜屏障修复减少了病原相关分子模式易位,抑制其持续激活单核细胞与血管内皮细胞,阻断系统性炎症启动;其二,双歧杆菌发挥关键免疫调节作用,例如短链脂肪酸可促进 Treg 细胞增殖与功能活化,该细胞群在维持免疫耐受及抑制过度炎症中具有核心地位<sup>[17-18]</sup>。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值升高代表机体细胞免疫失衡改善,有助于增强病毒清除能力,减轻相关免疫损伤。因此,双歧杆菌三联活菌制剂对 CHB-NAFLD 患者失衡的免疫炎症状态发挥了积极的调控作用。值得关注的是,在 CHB-NAFLD 共病患者中,为期 6 个月的益生菌辅助治疗还与颈动

脉粥样硬化风险的下降相关。本研究显示观察组患者的颈动脉内膜中层厚度减小,斑块最大面积亦呈现缩小趋势,提示该疗法可能延缓该人群颈动脉粥样硬化的早期进程。动脉粥样硬化以“脂质沉积-炎症反应”为核心病理过程,研究中炎症指标的降低有助于减轻血管内皮损伤,抑制单核细胞黏附及泡沫细胞生成,从而减缓 CIMT 增厚与斑块发展。另一方面,代谢改善亦发挥协同作用,尽管本研究未系统评估代谢参数,但既往研究显示双歧杆菌可调节肠道菌群结构,改善胰岛素抵抗及甘油三酯代谢紊乱,这些代谢异常是颈动脉粥样硬化的重要危险因素,其纠正有助于减少脂质在血管壁的积聚<sup>[19]</sup>。由此可见,益生菌可能通过抑制血管炎症、改善代谢紊乱等多重途径,减轻内皮损伤与脂质沉积,从而对早期动脉粥样硬化病变形成一定的抑制作用。

综上,在标准抗病毒治疗基础上加用双歧杆菌三联活菌,可调节肠道菌群平衡,修复肠黏膜屏障,抑制机体炎症反应,改善免疫紊乱,进而增强 CHB-NAFLD 患者病毒学应答,改善肝功能,减轻其肝脏脂肪变性、纤维化,延缓颈动脉粥样硬化早期进展。

#### 参考文献

[1] 李君,邓旭平,王晨.富马酸替诺福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及其对炎症因子的影响[J].川北医学院学报,2022,37(7):928-931.

[2] Tan Y, Wang J. Letter: ductular reaction is a risk factor for prognosis of chronic hepatitis B complicated with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2023, 57(4):446-447.

[3] Zhang W, Wu Y, Cheng M, et al. Chronic hepatitis B virus infection imbalances short-chain fatty acids and amino acids in the liver and gut via microbiota modulation [J]. *Gut Pathogens*, 2025, 17(1):18.

[4] 郭壮,卢晨曦,黄艳芳,等.正常 BMI 人群中非酒精性脂肪肝与情绪因素对心力衰竭风险的交互作用分析[J].中南医学科学杂志,2025,53(5):798-801.

[5] Jun Y, Seok Y, Hyun M, et al. Bifidobacterium-derived short-chain fatty acids and indole compounds attenuate nonalcoholic fatty liver disease by modulating gut-liver axis[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14:1129904.

[6] 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(2019年版)[J].中华临床感染病杂志,2019,12(6):401-428.

[7] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,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更新版)[J].中华肝脏病杂志,2018,34(5):641-649.

[8] 黄影,谢琳菲,黎沙,等.广西壮族自治区 1~<70 岁人群乙型肝炎病毒性肝炎血清流行病学调查[J].应用预防医学,2025,31(4):340-345,351.

[9] 丛庆伟,朱英.慢性乙型肝炎合并代谢相关脂肪性肝病的研究进展[J].大连医科大学学报,2025,47(3):193-199.

[10] Xue B, Wang Z, Li J. Systemic immune-inflammation index as a prognostic marker for chronic Hepatitis B with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Journal of Infection in Developing Countries*, 2025, 19(2):315-324.

[11] Liang Y, Lin C, Zhang Y, et al. Probiotic mixture of Lactobacillus and Bifidobacterium alleviates systemic adiposity and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease rats through Gpr109a and the commensal metabolite butyrate[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(4):1051-1055.

[12] Ralli T, Neupane YR, Saifi Z, et al. Gut microbiota as an emerging therapeutic avenue for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2021, 27(46):4677-4685.

[13] 王丹丹,郑超,秦利.阿卡波糖联合双歧杆菌三联活菌制剂治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效[J].中国新药与临床杂志,2023,42(3):180-184.

[14] Song Q, Zhang X, Liu W, et al. Bifidobacterium pseudolongum-generated acetate suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Hepatology*, 2023, 79(6):1352-1365.

[15] Yan Y, Liu C, Zhao S, et al. Probiotic Bifidobacterium lactis V9 attenuates hepatic steatosis and inflammation in rats with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *AMB Express*, 2020, 10(1):101.

[16] Liwinski T, Casar C, Ruehleemann MC, et al. A disease-specific decline of the relative abundance of Bifidobacterium in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 51(12):1417-1428.

[17] 陈尚军,张继,蒋蒙,等.富马酸替诺福韦二吡啶酯联合双歧杆菌四联活菌对乙型肝炎肝硬化患者肠道菌群的影响[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(7):826-829.

[18] Li MP, Luo KZ. The outcomes and mechanisms of chronic hepatitis B complicated by metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2025, 24(5):476-483.

[19] 朱金锦,唐礼江.双歧杆菌三联活菌胶囊对动脉粥样硬化患者血脂、颈动脉斑块和肠道菌群的影响[J].中国微生态学杂志,2018,30(12):1425-1428.

(收稿日期:2025-09-22

修回日期:2025-11-16)