

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.034

米曲菌胰酶片对肝硬化相关消化不良患者肠道菌群、胃肠功能及血清 GLP-1 和 PYY 水平的影响*

何汝 栗凤霞[△] 郝瑞军 王红云 王俊平

(山西医科大学第五临床医学院消化内科 山西太原 030012)

摘要 目的:探讨米曲菌胰酶片对肝硬化相关消化不良患者肠道菌群、胃肠功能及血清胰高糖素样肽-1(GLP-1)和酪酪肽(PYY)水平的影响。**方法:**将我院 129 例肝硬化相关消化不良患者随机分为对照组(肝硬化常规治疗, n=64)和实验组(在对照组的基础上接受米曲菌胰酶片治疗, n=65)。对比两组消化不良症状积分、肠道菌群指标、胃肠功能指标、血清 GLP-1 和 PYY 水平、生活质量变化情况。**结果:**实验组治疗第 4 周后消化不良症状积分、肠球菌、肠杆菌数量、GLP-1、PYY 水平和 NDI 评分低于对照组, 双歧杆菌、乳酸杆菌数量、胃排空率、胃运动指数、胃收缩频率、肠蠕动频率高于对照组($P<0.05$)。**结论:**米曲菌胰酶片通过促进肠道菌群平衡、改善胃肠功能、调节血清 GLP-1 和 PYY 水平, 可减轻肝硬化患者的消化不良症状, 改善患者的生活质量。

关键词:米曲菌胰酶片;肝硬化;消化不良;肠道菌群;胃肠功能;胰高糖素样肽-1;酪酪肽

中图分类号:R575.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4317-03

Effects of Aspergillus Oryzae Pancreatin Tablets on Intestinal Flora, Gastrointestinal Function and Serum GLP-1 and PYY Levels in Patients with Cirrhosis-Related Dyspepsia*

HE Ru, LI Feng-xia[△], HAO Rui-jun, WANG Hong-yun, WANG Jun-ping

(Department of Gastroenterology, The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030012, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of aspergillus oryzae pancreatin tablets on intestinal flora, gastrointestinal function and serum glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and casein peptide (PYY) levels in patients with cirrhosis-related dyspepsia. **Methods:** According to the random number table method, 129 patients with liver cirrhosis-related dyspepsia who were treated in our hospital from March 2021 to December 2023 were divided into control group (routine treatment of liver cirrhosis, n=64) and experimental group (treated with aspergillus oryzae trypsin tablets on the basis of control group, n=65). The changes of dyspepsia symptom score, intestinal flora index, gastrointestinal function index, serum GLP-1 and PYY levels and quality of life were compared between two groups. **Results:** The scores of dyspepsia symptoms, the number of enterococcus, enterobacter, the levels of GLP-1, PYY and NDI score in experimental group were lower than that in control group 4 weeks after treatment, and the number of bifidobacteria, lactobacilli, the gastric emptying rate, gastric motility index, gastric contraction frequency and intestinal peristalsis frequency were higher than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Aspergillus oryzae pancreatin tablets by promoting the balance of intestinal flora, improving gastrointestinal function and regulating serum GLP-1 and PYY levels, which can alleviate the dyspepsia symptoms of patients with cirrhosis and improve the quality of life of patients.

Key words: Aspergillus oryzae pancreatin tablets; Cirrhosis; Dyspepsia; Intestinal flora; Gastrointestinal function; Glucagon-like peptide-1; Casein peptide

Chinese Library Classification(CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4317-03

前言

肝硬化是一种弥漫性肝损害,肝硬化患者常出现暖气、反酸等症状,可降低患者的生活质量,研究认为肝硬化患者发生消化不良与胃肠运动障碍、胃排空延迟有关^[1]。胰高糖素样肽-1

(GLP-1)和酪酪肽(PYY)均具有减少胃酸分泌、降低食欲、延迟胃排空等作用,二者均参与肝硬化相关消化不良的发生发展^[2]。目前临床针对肝硬化相关消化不良的治疗尚无统一方案,多以枸橼酸莫沙必利片等促胃肠动力药物治疗为主,单一治疗效果不佳,且易出现不良反应^[3]。米曲菌胰酶片含有胰酶、米曲霉菌

* 基金项目:山西省医学重点科研项目(2020XM23)

作者简介:何汝(1987-),女,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:消化病学, E-mail: xz13820097717@163.com

[△] 通讯作者:栗凤霞(1976-),女,博士,主任医师,研究方向:消化病学, E-mail: doctorlfx@163.com

(收稿日期:2024-07-02 接受日期:2024-07-30)

提取物,可起到促进消化的作用^[9]。本研究拟探讨米曲菌胰酶片对肝硬化相关消化不良患者肠道菌群、胃肠功能及血清 GLP-1 和 PYY 水平的影响,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照随机数字表法,将 2021 年 3 月~2023 年 12 月期间在我院就诊的 129 例肝硬化相关消化不良患者分为对照组(肝硬化常规治疗,64 例)和实验组(在对照组的基础上接受米曲菌胰酶片治疗,n=65)。本研究通过我院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合肝硬化^[5]、消化不良诊断标准^[6];(2)Child-Pugh 分级 A~C 级^[7];(3)符合罗马 IV 级标准^[8];(4)无研究药物禁忌证;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)其他消化道疾病引起的消化不良;(2)消化道出血及肝性脑病 III 期以上;(3)合并心、肺、肾功能不全或衰竭者;(4)既往存在胃肠道手术史者;(5)近期使用影响研究的药物。对照组男 39 例,女 25 例;年龄 43~72 岁,平均年龄(54.86± 6.27)岁;Child-Pugh 分级:A 级 28 例,B 级 21 例,C 级 15 例。实验组男 42 例,女 23 例;年龄 43~74 岁,平均年龄(55.12± 5.96)岁;Child-Pugh 分级:A 级 30 例,B 级 19 例,C 级 16 例。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$)。

1.2 方法

给予对照组肝硬化常规保肝药物治疗,接受枸橼酸莫沙必利片 [国药准字 H19990317,规格:5 mg (以 $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$ 计)]治疗,口服,1 片/次,3 次/d,饭前服用。实验组在对照组基础上接受米曲菌胰酶片(国药准字 HJ20170092,规

格:每片含米曲菌酶提取物 24 mg,胰酶 220 mg)治疗,1 片/次,3 次/d。两组均治疗 4 周。

1.3 不良症状积分评定标准

参照胃肠道症状分级评分量表(GSRS)^[9]评估患者治疗前、治疗第 4 周后的消化不良症状。

1.4 观察指标

(1)治疗前、治疗第 4 周后收集两组患者晨起粪便检测肠球菌、肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌。(2)治疗前、治疗第 4 周后采集患者清晨空腹静脉血 5 mL。采用酶联免疫吸附法检测血清 GLP-1 和 PYY。(3)治疗前、治疗第 4 周后采用彩色多普勒超声仪检测胃排空率、胃运动指数、胃收缩频率、肠蠕动频率。(4)治疗前、治疗第 4 周后采用尼平消化不良指数(NDI)^[10]评分评估患者的生活质量,总分 100 分,评分越高生活质量越差。

1.5 统计学方法

采用 SPSS28.0 软件。计数资料以 "n(%)" 表示,行 χ^2 检验。计量资料以 " $\bar{x} \pm s$ " 表示,行 t 检验。不同时间点重复测量数据采用重复测量方差分析。 $\alpha=0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 消化不良症状积分、肠道菌群指标对比

治疗前,两组消化不良症状积分、肠道菌群指标对比未见统计学差异($P>0.05$)。治疗第 4 周后,两组消化不良症状积分、肠球菌、肠杆菌数量均下降,双歧杆菌、乳酸杆菌数量均升高,且实验组改善幅度大于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 消化不良症状积分、肠道菌群指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of dyspepsia symptom score and intestinal flora indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	GSRS scores (scores)	<i>Enterococcus</i>	<i>Enterobacter</i> (lgCFU/g)	<i>Bifidobacteria</i> (lgCFU/g)	<i>Lactobacilli</i> (lgCFU/g)
Control group (n=64)	Before treatment	17.23± 3.25	10.49± 1.24	9.05± 1.91	7.31± 0.79	5.20± 0.83
	4 weeks after treatment	9.16± 1.21*	7.75± 1.13*	7.07± 1.36*	10.09± 1.24*	8.33± 1.27*
Experimental group (n=65)	Before treatment	17.11± 3.06	10.38± 1.26	8.92± 1.38	7.27± 0.83	5.16± 0.79
	4 weeks after treatment	5.13± 1.45* [¥]	4.86± 0.94* [¥]	4.92± 0.86* [¥]	13.53± 1.34* [¥]	11.95± 1.34* [¥]

Note: Compared with same group before treatment, * $P<0.05$. Compared with control group at the same time point, [¥] $P<0.05$.

2.2 胃肠功能指标、GLP-1、PYY 和 NDI 评分对比

治疗前,两组胃排空率、胃运动指数、胃收缩频率、肠蠕动频率、血清 GLP-1、PYY 水平和 NDI 评分对比未见统计学差异($P>0.05$)。治疗第 4 周后,两组胃排空率、胃运动指数、胃收缩频率、肠蠕动频率均升高,血清 GLP-1、PYY 水平和 NDI 评分下降,且实验组改善幅度大于对照组($P<0.05$)。见表 2。

3 讨论

肝硬化可对肝脏功能造成损伤,破坏患者消化系统,导致消化不良,影响肝硬化患者的预后,目前临床常使用抑酸剂和促胃肠动力药物治疗肝硬化相关消化不良,但单一治疗效果并不理想^[11]。米曲菌胰酶片既往可用于治疗功能性消化不良,药物外层防止核心胰酶受到来自胃液的损害;药物外层溶解后,米曲菌酶可被逐渐释放,能对蛋白质、淀粉及纤维素进行有

效分解^[12]。

本研究结果显示,治疗后,实验组消化不良症状积分显著低于对照组,两组胃排空率、胃运动指数、胃收缩频率、肠蠕动频率均改善,且实验组改善更为显著。说明联合治疗可改善临床症状,促进患者胃肠功能恢复。分析其原因枸橼酸莫沙必利片可促进胃肠动力和乙酰胆碱的合成分泌,加强胃肠道的蠕动,改善消化不良症状^[13]。米曲菌胰酶片可为肝硬化消化不良患者补充消化酶,难于消化的植物细胞壁和骨架可被其中含有的米曲菌纤维素酶进行有效分解,淀粉酶可分解碳水化合物,促进蛋白质在小肠内消化,减轻肝硬化患者消化不良症状,改善患者胃肠功能^[14]。本研究结果显示,治疗后,实验组肠道菌群变化显著优于对照组,提示米曲菌胰酶片可有效改善肠道菌群。考虑主要是因为米曲菌胰酶片能特异性消灭肠道致病菌,保持电解质、菌群、肠道黏膜的平衡,进而改善肠道菌群。GLP-1

表 2 胃肠功能指标、GLP-1、PYY 和 NDI 评分对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of gastrointestinal function indexes, GLP-1, PYY and NDI score ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	Gastric emptying rate (%)	Gastric motility index	Gastric contraction frequency (times/min)	Intestinal peristalsis frequency (times/min)	GLP-1 (pmol/L)	PYY(pg/mL)	NDI score (score)
Control group (n=64)	Before treatment	42.03± 5.32	1.39± 0.24	2.18± 0.71	2.14± 0.31	2.97± 0.34	71.46± 8.17	63.48± 7.91
	4 weeks after treatment	61.22± 6.57*	1.63± 0.36*	3.91± 0.69*	3.04± 0.46*	2.36± 0.28*	60.49± 7.32*	50.91± 6.38*
Experimental group(n=65)	Before treatment	41.26± 6.29	1.37± 0.36	2.23± 0.65	2.12± 0.34	2.94± 0.28	71.08± 8.05	63.72± 8.27
	4 weeks after treatment	72.83± 7.25*¥	1.94± 0.41*¥	5.25± 0.75*¥	4.19± 0.58*¥	1.93± 0.16*¥	51.37± 6.84*¥	38.42± 5.27*¥

Note: Same as table1.

和PYY5 均属于多肽,由结肠和直肠的 L 细胞产生,二者水平在肝硬化相关消化不良患者空腹状态下均升高。在肝硬化患者中,胃排空延迟率较高,这可能使得 GLP-1 和 PYY 的合成和分泌增加。而 GLP-1 和 PYY 均具有抑制胃酸分泌、延迟胃排空的作用,可诱发消化不良的发生,导致出现腹痛、恶心、呕吐、腹泻等消化道症状。本研究结果显示,米曲菌胰酶片治疗肝硬化相关消化不良患者,可有效调节血清 GLP-1 和 PYY 水平。这可能是因为米曲菌胰酶片在胃溶解,缓解胃源性消化不良,有助于食物消化吸收,改善胃容受性,促进胃酸分泌,加快胃排空,也有助于改善血清 GLP-1 和 PYY 水平分泌。肝硬化相关消化不良患者虽然胃黏膜无器质性改变,但患者生活质量会明显下降,因此,评价肝硬化相关消化不良患者的生活质量在临床治疗中至关重要。本研究结果显示,治疗后,实验组的 NDI 评分显著低于对照组,表明米曲菌胰酶片可降低肝硬化相关消化不良对患者日常生活的影响,改善患者生活质量。

综上所述,米曲菌胰酶片治疗肝硬化相关消化不良患者,可改善肠道菌群、胃肠功能及血清 GLP-1 和 PYY 水平,减轻患者的不良消化症状,提高患者的生活质量。

参考文献(References)

[1] Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives[J]. Cells, 2020, 9(4): 875.
 [2] 谢智慧, 边城, 徐永红, 等. 肝硬化患者血清 GLP-1 和 PYY 变化及其与消化不良症状的关系 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013, 22(6): 542-544.
 [3] 赵莹, 丰义宽, 董世龙, 等. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合枸橼酸莫沙必利治疗乙型肝炎肝硬化合并小肠细菌过度生长疗效探究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(1): 45-49.
 [4] 潘迎春, 李晓文, 林达. 清热通腑合剂联合米曲菌胰酶片治疗胆道

结石术后脾胃湿热型消化不良临床研究 [J]. 新中医, 2023, 55(2): 77-80.
 [5] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
 [6] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国消化不良的诊治指南(2007,大连)[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(12): 832-834.
 [7] Terada H, Komeichi H, Aramaki T. Child-Pugh classification in liver cirrhosis[J]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 1995, 3(7): 151-154.
 [8] Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction [J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1257-1261.
 [9] Adam B, Liebrechts T, Saadat-Gilani K, et al. Validation of the gastrointestinal symptom score for the assessment of symptoms in patients with functional dyspepsia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22(4): 357-363.
 [10] Jones M, Talley NJ. Minimum clinically important difference for the Nepean Dyspepsia Index, a validated quality of life scale for functional dyspepsia[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(6): 1483-1488.
 [11] 马蓉霞, 张文杰, 杨晓娟, 等. 不同病因肝硬化患者临床特征及其预后影响因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(19): 3683-3689.
 [12] 罗银虎. 米曲菌胰酶联合达立通颗粒治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(12): 3041-3046.
 [13] 付文静, 闫绯, 于芳, 等. 加味归芪建中汤与枸橼酸莫沙必利片治疗功能性消化不良的效果观察 [J]. 河北医药, 2022, 44(17): 2664-2666.
 [14] 郭俊芝. 米曲菌胰酶联合莫沙必利治疗老年胃肠疾病相关性消化不良疗效观察[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(11): 1169-1171.