

# Research Progress of Probiotics in the Treatment of Liver Disease

Tingting Lou<sup>1</sup> Huan Wang<sup>2a</sup> Xiangpeng Pang<sup>1</sup> Ruifang Guo<sup>2a</sup> Li Dong<sup>2b</sup>

1.Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2.Inner Mongolia People's Hospital a.Clinical Nutrition Center; b.Oncology Department, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

## Abstract

Liver disease is a common group of digestive disorders with high morbidity and mortality, and it includes hepatitis, cirrhosis and liver cancer. The liver is connected to the intestinal tract through the hepatic portal system, and the intestinal flora plays a key role in the development of liver disease. Leaky gut, flora imbalance, microbial metabolites, and immunosuppression are important mechanisms leading to the progression of liver disease, and intestinal microecological balance plays an important role in maintaining normal physiological metabolism. Probiotics may inhibit the chronic inflammatory response of the liver by regulating intestinal flora and protecting the intestinal mucosal barrier, which may become an adjunctive therapy for the prevention and control of chronic liver disease. The paper reviews the recent research progress of probiotics in the treatment of liver disease and provides theoretical guidance for further research on the role of intestinal microecology in the development of liver disease and the treatment of liver disease by probiotics.

## Keywords

hepatitis; cirrhosis; hepatocellular carcinoma; intestinal barrier; probiotics; intestinal flora

## 益生菌在肝病治疗中的研究进展

娄婷婷<sup>1</sup> 王欢<sup>2a</sup> 庞向鹏<sup>1</sup> 郭瑞芳<sup>2a</sup> 东丽<sup>2b</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院 a. 临床营养中心; b. 肿瘤内科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

## 摘要

肝病是一类常见的消化系统疾病,其发病率和死亡率都很高,它主要包括肝炎、肝硬化和肝癌。肝脏通过肝门静脉系统与肠道相通,肠道菌群在肝病的发展过程中发挥关键作用。肠漏、菌群失衡、微生物代谢物及免疫抑制是导致肝病不断进展的重要机制,肠道微生态平衡对于维持人体正常生理代谢具有重要作用。益生菌可以通过调节肠道菌群、保护肠道黏膜屏障,进而抑制肝脏慢性炎症反应,可能会成为预防和控制慢性肝病的一种辅助治疗。论文针对近年来益生菌在治疗肝病中的研究进展进行综述,为进一步研究肠道微生态对肝病的发生发展的作用、益生菌对肝病的治疗提供理论指导。

## 关键词

肝炎;肝硬化;肝癌;肠道屏障;益生菌;肠道菌群

## 1 肝病的概述

肝病 (Hepatopathy) 是世界三大消化系统疾病之一,主要分为肝炎 (Hepatitis)、肝硬化 (Cirrhosis)、肝癌 (Liver cancer) 三大类。目前全球肝病患病率不断上升,成为疾病死亡的主要原因之一。根据 2018 年国际癌症研究机构 (IARC) 报告显示,目前中国有近 4000 万肝炎患者,其中 700 万人患有肝硬化。根据中国最近的调查显示,乙肝和丙肝分别影响

着 9000 万人和 1000 万人。代谢性肝病的患病率也很高。例如,非酒精性脂肪性肝病大约影响 1.73 亿~3.38 亿人;酒精性肝病估计至少影响着 6200 万人,这些病因对癌症患病率的影响都很大。目前,中国每年有约 46 万肝癌新发病例,约 38.3 万人死于肝癌。因此,肝病的治疗任重而道远。越来越多的证据表明,肠道菌群的紊乱会导致肝病的发生,甚至发展为肝癌。益生菌 (Probiotics) 在维持肠道菌群稳态方面发挥着重要作用,其主要作用是调节肠道菌群,改善肠道黏膜屏障,防止病原菌入侵,减轻炎症反应。论文针对近年来益生菌在治疗肝病中的研究进展进行综述。

【基金项目】内蒙古自治区科技重大专项;内蒙古自治区自然科学基金项目 (项目编号: 2019MS08090)。

## 2 肠道菌群与肝病的关系

正常生理情况下,人体肠道内蕴藏着大约  $10^{14}$  个活细菌,占人体总微生物量的 78%。它们与宿主相互依赖、互利共生,形成了一个相互生存相互制约的微生态系统。

肠道微生物群对维持人体健康极其重要,它可以分解和吸收一些复杂的碳水化合物,为宿主提供营养需求;它还可以直接作用于脂类,或者间接改变胆固醇及胆盐的代谢。此外,它还可以通过产生短链脂肪酸,为肠黏膜提供营养,维持肠上皮屏障的完整性。肠道屏障是肠黏膜防御体系最关键的环节,由于肠道黏膜屏障的存在,肠道内绝大多数有毒代谢产物无法进入人体。但当肠道微生物群失调时,致病菌分泌的肠毒素会使肠黏膜通透性增高,且小肠细菌表现为过度生长,因而发生细菌易位,一些有害的细菌代谢产物,如内毒素(Lipopolysaccharide, LPS),会通过门静脉进入肝脏,进而引发内毒素血症,长期损伤肝脏细胞,促进慢性肝病的发展。

大量证据表明,肠道微生物群与各类型肝病的发病机制密切相关。在肝脏损伤以后,肠道菌群会发生一系列改变。

### 2.1 肠道菌群与肝炎

#### 2.1.1 肠道菌群与病毒性肝炎

肝炎病毒,尤其是乙肝及丙肝病毒感染在肝脏内可诱导慢性炎症,促炎因子释放增多,可以长期引起肝脏损伤。它还可以改变宿主原有肠道菌群的丰度及多样性,致使肠道黏膜屏障破坏,血浆内毒素水平上升,细菌 DNA、LPS 等内源性毒素可以通过 TLR-4 和 TLR-9 信号通路激活肝脏免疫系统,产生白细胞介素- $1\beta$  (IL- $1\beta$ )。IL- $1\beta$  促进肝细胞脂质沉积和细胞凋亡,从而引起脂肪变性和炎症。相关研究表明,丙型肝炎患者的肠道菌群多样性显著低于健康对照组,经抗病毒药物 DAA 治疗一年后,潜在致病菌肠球菌属、葡萄球菌属的丰度较前下降,但较健康人仍有差异<sup>[1]</sup>。

#### 2.1.2 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征。相关实验表明,非酒精性脂肪性肝病患者中乳酸杆菌和双歧杆菌数量下降,给予低脂饮食后,肠道菌群逐渐向健康人方向发展。这提示高脂饮食会影响肠道菌群的丰度及多样性,而肠道菌群

的改变则又通过免疫、代谢、炎症等不同途径促进了 NAFLD 的进展。此外,与革兰氏阳性菌相比,革兰氏阴性菌的比例增加,这也与 NAFLD 的肝纤维化有一定的相关性。

#### 2.1.3 肠道菌群与酒精性肝病

饮酒后也可以引起肠道菌群失调,酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)是最常见的酒精性肝病。Llopis 等人已证实 AH 与肠道生态失调有关,其研究发现 AH 患者比没有 AH 的饮酒患者肠道中携带更多的双歧杆菌和链球菌,并且肠杆菌和链球菌与 AH 发展呈正相关性。相关研究表明,乙醇可以直接对肠黏膜产生破坏,还可以通过诱导紧密连接相关蛋白 ZO-1 和 claudin-1 表达改变,增加肠上皮屏障的通透性。酗酒还可能诱发肠细胞凋亡以及肠紧密连接和粘附连接蛋白的降解,从而引起肠漏性内毒素血症,并加剧肝脏炎症。

### 2.2 肠道菌群与肝硬化

肝硬化的发生发展与细菌移位密切相关,机体免疫失调、全身系统性炎症和肠道微生物代谢功能紊乱均是肝硬化的相关病因。多项研究表明,肠肝轴参与肝纤维化进展。有研究发现肝硬化大鼠模型的肠道通透性明显高于正常大鼠,细胞间连接显著增宽<sup>[2]</sup>。Assimakopoulos 等发现,与对照组相比,肝硬化患者肠上皮的闭合蛋白和密闭蛋白-1 表达明显减低,且表达量与 Child-Pugh 评分呈负相关,证实了紧密连接蛋白减少是肝硬化疾病进展的一个重要因素。另有研究发现,慢性乙肝所致的肝硬化组与对照组相比,主要表现为拟杆菌门及厚壁菌门下菌属丰度减低。

### 2.3 肠道菌群与肝癌

近年来,越来越多的证据表明许多恶性肿瘤的发生与持续的慢性炎症刺激相关。肝细胞性肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)常常伴随着肠道生态失调。有研究发现,LPS 诱导的肝癌细胞株中,TLR-4 与 LPS 结合激活会增强癌细胞的侵袭能力并诱导上皮-间质转化,促进肝癌的发生。另外一份研究显示,在 NAFLD 引起的肝癌模型中,梭状芽胞杆菌丰度上升,而梭状芽胞杆菌在胆汁酸代谢中发挥重要作用,它可以将胆汁酸代谢为脱氧胆酸(DCA),DCA 可增加小鼠 HCC 的发生率,所以,减少胆汁酸生成有望抑制 HCC 的发生<sup>[3]</sup>。此外,肠道菌群的其他代谢物也可能在肝癌的发生中起到作用,如短链脂肪酸(SCFAs)是肠道上皮细胞的主要能量来源,而肠道菌群失调可导致短链脂肪酸的生成减少,

增加 HCC 的发生风险。

综上所述,肠道微生态在慢性肝脏疾病的发展中起到了至关重要的作用。在相关致病因素作用下,肝病患者的肠道黏膜屏障遭到破坏,肠道微生态平衡被打破,从而导致肠道通透性增加,细菌代谢产物漏出,进而加重肝脏炎症,促进肝细胞的增殖及抑制肝细胞的凋亡最终促进 HCC 的发生。另外,菌群失衡产生的一些毒性代谢产物,如脱氧胆酸也可能增加 HCC 产生的风险。

### 3 益生菌在肝病中的作用机制

益生菌通常被定义为当机体摄入足够量时,能调节并改善肠道菌群并对健康具有促进作用的一类具有活性的微生物,主要包括乳杆菌类、双歧杆菌类等。益生菌主要有以下几方面的作用:

- (1) 调节肠道菌群,调节肠道微生态紊乱。
- (2) 改善肠道黏膜屏障的完整性,减轻肝脏炎症反应。
- (3) 减少胆汁酸的生成,减轻机体氧化应激反应。
- (4) 减轻胰岛素抵抗、抑制肝脏中脂肪酸的积累。
- (6) 促进肠道微生物群产生短链脂肪酸,抑制癌细胞增殖。目前研究表明,益生菌可以限制很多肿瘤的发生发展。

例如,肝癌、结肠直肠癌、胃癌、乳腺癌等。

#### 3.1 益生菌与肝炎

目前,益生菌在肝炎患者临床治疗中的应用逐渐广泛。有研究发现,口服乳糖醇后,乙型及丙型肝炎患者血浆内毒素水平降低,这可能与乳糖醇可以促进双歧杆菌和乳酸菌的生长有关。益生菌还可以调节肠道菌群的组成和菌群活性,例如,约氏乳杆菌 BS15 通过增强抗氧化防御系统、改善肠道通透性、调节肠道菌群等有效地预防小鼠中的 NAFLD。在另一项研究中,用鼠李糖乳杆菌 GG 治疗可以改善肠道屏障、降低门静脉血液中的 LPS 水平、减轻炎症、抑制肝脏中脂肪酸的积累从而延缓高脂饮食诱导的小鼠 NAFLD<sup>[4]</sup>。最近的一项研究表明,鼠李糖乳杆菌 GG 通过抑制肝脏 TLRs 和 CYP2E1 的 mRNA 表达增加以及酒精诱导的 p38 MAP 激酶的磷酸化来降低酒精性肝病的炎症。它还可以通过减少肝脏中的脂肪酸,加强肠道屏障和减少内毒素血症,改善小鼠的酒精性脂肪肝。

#### 3.2 益生菌与肝硬化

近年来,肝硬化与肠道菌群失调相关性的研究逐渐增多,

在肝硬化患者中,肠道菌群易位引发了级联反应,导致慢性炎症长期存在、免疫功能障碍,疾病进行性加重。益生菌已经被证明可以通过调节肠道菌群使肝硬化患者受益。目前发现在肝硬化患者中有 28 种细菌富集,与健康对照组比较,肝硬化患者的粪肠球菌和梭状芽孢杆菌属丰度显著增加。一项在印度肝硬化患者中进行的临床试验结果显示,给肝硬化患者加用益生菌 VSL # 3 后显著降低了患者的住院日。益生菌还可调控巨噬细胞炎性蛋白 3 (MIP-3)、一氧化氮和髓过氧化物酶等多种分子的生成,在肝硬化的治疗中发挥着不可或缺的作用。最近有研究发现,给予 CCL4 诱导的肝硬化大鼠唾液乳酸杆菌 LI01 或戊糖球菌 LI05 可以延长大鼠生存时间,减少肝星形细胞激活和细胞外基质分泌,减少血浆内毒素水平,且调控 TLR 样受体家族基因表达减缓肝纤维化进展。

#### 3.3 益生菌与肝癌

在肝癌的治疗中,益生菌也被越来越多的应用。目前研究表明,LPS 进入肝脏后,会引起下游多种炎症因子如 IL-17、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放,促进肝癌的发生。有研究表明,益生菌可以减少 LPS 的产生,进而抑制 LPS/TLR4 通路,减少肌成纤维细胞增殖和细胞外基质生成,延缓肝硬化向肝癌的进展。肠道微生物群产生的代谢产物还可以刺激 Th17 活化,从而激活 IL-17A,促进肿瘤血管生长,进一步促进肿瘤的发生发展,研究中证实了益生菌 Prohep 丁酸梭菌属对此通路有抑制作用,它可以有效地使小鼠的肝癌生长减缓<sup>[5]</sup>。还有研究发现,在四氯化碳诱导的急性肝损伤中,口服乳酸杆菌 Pro15 菌株可以减轻肝损伤,可能是通过抑制 NK 细胞和 CD8+T 细胞的活化以及促进 TNF- $\alpha$  的表达,从而减轻肝脏的炎症反应,延缓肝癌的发生。因此,使用益生菌改善肠道黏膜屏障的完整性,减轻慢性炎症对肝脏的损伤,将为肝癌的治疗带来新的契机。

### 4 结论

综上所述,肝病的发生发展与肠道微生态失调具有紧密的相关性。肠道微生物群失调、细菌过度生长、肠道黏膜屏障破坏是促进肝炎、肝硬化、肝癌等慢性肝脏疾病发生发展的关键因素,其在肝病发展中所起的作用不容忽视。益生菌可以调节肠道菌群、维持肠道稳态、减轻肝脏的炎症反应,进而延缓肝病的发展。益生菌的临床应用为慢性肝病的治疗

开辟了新的道路,这对于肝病的治疗有着重要的意义。然而现在大多数研究集中在小鼠、大鼠身上,迫切需要多中心的临床试验,以证明肠道微生物的干预,或益生菌的使用,在延缓慢性肝病进展方面的作用。益生菌制剂有着副作用少、耐受性良好等众多优点,但是由于其种类繁多、患者对益生菌的了解程度不够、依从性差等不可控制因素较多,所以在肝病治疗中的应用及其有效率和不良反应等还有待进一步深入研究。

### 参考文献

- [1] Ponziani FR, Putignani L, Paroni Sterbini F, et al. Influence of hepatitis C virus eradication with direct-acting antivirals on the gut microbiota in patients with cirrhosis. [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018(11):1301-1311.
- [2] 袁瑜, 孙之梅, 张扬, 等. 肠道微生态对非酒精性脂肪性肝病发病与治疗的影响 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2016(05):375-379.
- [3] Yoshimoto S, Loo T M, Atarshi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome [J]. *Nature*, 2013(7456): 97-101.
- [4] Xin J, Zeng D, Wang H, Ni X, et al. Preventing non-alcoholic fatty liver disease through *Lactobacillus johnsonii* BS15 by attenuating inflammation and mitochondrial injury and improving gut environment in obese mice [J]. *Microbiol. Biotechnol*, 2014(98):6817-6829.
- [5] Xue L, He J, Gao N, et al. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia [J]. *Sci. Rep*, 2017(07):45176.