

双歧杆菌三联活菌联合熊去氧胆酸改善原发性胆汁性胆管炎预后的研究

杨晓娟 王鹏 李静 屈延 马蓉霞 张文杰 陈芳芳^(通讯作者)

甘肃省第二人民医院, 甘肃兰州, 730000;

摘要: 目的: 探讨原发性胆汁性胆管炎患者 (Primary Biliary Cholangitis, PBC) 采取双歧杆菌三联活菌联合熊去氧胆酸治疗的临床效果及其预后的影响。方法: 选取 2024 年 7 月至 2025 年 8 月收治的 40 例 PBC 患者, 随机分为实验组 (熊去氧胆酸+双歧杆菌三联活菌) 和对照组 (熊去氧胆酸) 各 20 例, 对比效果。结果: 治疗 3、6、12 个月, 实验组临床症状缓解率均高于对照组 ($P < 0.05$); 各时间点实验组 ALP、AST、ALT、GGT、TB 水平均低于对照组 ($P < 0.05$); 同时实验组瞬时弹性成像硬度值下降优于对照组 ($P < 0.05$), 实验组 ARPI 评分下降优于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 双歧杆菌三联活菌联合熊去氧胆酸治疗 PBC 可更有效缓解患者临床症状, 改善肝功能, 减轻肝纤维化程度, 显著改善患者预后, 提高生活质量。

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 双歧杆菌三联活菌; 肝功能; 熊去氧胆酸; 无创肝纤维化指标

DOI: 10.69979/3029-2808.26.01.102

原发性胆汁性胆管炎 (Primary Biliary Cholangitis, PBC) 是临床常见的慢性自身免疫性肝脏疾病, 以肝内小胆管进行性破坏、胆汁淤积为主要病理特征, 多发于中老年人群^[1]。该病起病隐匿, 早期症状不典型, 随病情进展可出现乏力、皮肤瘙痒、黄疸及肝脾肿大等表现, 持续胆汁淤积会进一步诱发肝纤维化、肝硬化, 甚至肝功能衰竭, 严重威胁患者生命健康, 也给患者家庭带来沉重负担^[2]。目前临床尚无根治 PBC 的方案, 熊去氧胆酸是公认的一线治疗药物, 可促进胆汁分泌、减轻胆汁淤积, 延缓病情进展, 但单一用药对部分患者肝功能改善、肝纤维化逆转效果有限, 难以达到理想的预后改善目标。肠道菌群紊乱与 PBC 病情进展密切相关, 肠道菌群失衡会加重机体免疫紊乱、加剧肝脏炎症损伤, 形成恶性循环^[3]。双歧杆菌三联活菌胶囊作为益生菌制剂, 可调节肠道菌群平衡, 减轻肠道炎症反应, 改善肠道屏障功能, 进而减轻肝脏继发性损伤^[4]。基于此, 本研究选取 40 例 PBC 患者开展临床对照研究, 分析双歧杆菌三联活菌联合熊去氧胆酸的疗效, 探究其改善患者预后的效果, 具体如下:

1 资料和方法

1.1 一般资料

2024 年 7 月至 2025 年 8 月, PBC 患者 40 例, 随机分为实验组 20 例, 男 11 例, 女 9 例, 平均年龄 (56.35

± 2.41) 岁; 对照组 20 例, 男 12 例, 女 8 例, 平均年龄 (57.24 ± 2.32) 岁, 两组资料对比 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

对照组: 熊去氧胆酸, 口服熊去氧胆酸 (杭州朱养心药业有限公司, 国药准字: H20056143) 治疗, 服用剂量为 13~15 mg/kg/d, 根据体重计算给药剂量。

实验组: 熊去氧胆酸 (同对照组一致) + 双歧杆菌三联活菌胶囊, 口服双歧杆菌三联活菌片 (上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字: S10950032), 420mg/次, 2 次/d。

两组均持续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

分别于治疗 0、3、6、12 个月, 记录以下指标:

(1) 临床症状缓解情况: 记录乏力、右上腹不适等典型临床表现。缓解: 临床症状完全消失, 或症状程度明显减轻; 未缓解: 临床症状无改善, 甚至加重。症状缓解率 = 缓解例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

(2) 血清肝功能指标: 检测碱性磷酸酶 (ALP)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、 γ -谷氨酰转移酶 (GGT)、总胆红素 (TB)。

(3) 无创肝纤维化指标: 肝脏瞬时弹性成像、APRI 评分。

1.4 统计学处理

SPSS23.0 分析数据，计数、计量 (%)、 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，行 X²、t 检验，P<0.05 统计学成立。

2.1 临床症状缓解情况

治疗 3、6、12 个月后，组间比较 (P < 0.05)。见表 1。

2 结果

表 1 临床症状缓解情况 (n, %)

时间	实验组 (n=20)	对照组 (n=20)	X ²	P 值
0 个月	0 (0.00)	0 (0.00)	-	>0.05
3 个月	11 (55.00)	6 (30.00)	4.800	<0.05
6 个月	15 (75.00)	9 (45.00)	5.013	<0.05
12 个月	18 (90.00)	13 (65.00)	4.912	<0.05

2.2 血清学指标

治疗前，组间比较 (P > 0.05)；治疗后，组间比较 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 血清学指标 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	实验组 (n=20)	对照组 (n=20)	t 值	P 值
ALP (U/L)	0 个月	271.76 ± 31.18	268.48 ± 27.66	0.437	>0.05
	3 个月	172.53 ± 25.42	201.43 ± 26.3	4.126	<0.05
	6 个月	113.70 ± 21.85	130.67 ± 22.58	3.005	<0.05
	12 个月	82.16 ± 16.43	102.58 ± 18.22	4.519	<0.05
AST (U/L)	0 个月	68.48 ± 9.75	71.02 ± 8.23	1.106	>0.05
	3 个月	52.17 ± 7.24	59.63 ± 6.85	3.943	<0.05
	6 个月	36.26 ± 6.03	42.80 ± 5.26	4.522	<0.05
	12 个月	28.45 ± 4.71	34.12 ± 5.06	4.287	<0.05
ALT (U/L)	0 个月	78.65 ± 12.43	79.42 ± 11.86	0.241	>0.05
	3 个月	56.28 ± 9.17	65.34 ± 10.22	3.107	<0.05
	6 个月	41.36 ± 7.25	52.18 ± 8.43	4.326	<0.05
	12 个月	29.84 ± 5.61	38.62 ± 6.75	4.719	<0.05
GGT (U/L)	0 个月	174.25 ± 26.42	181.32 ± 23.93	1.103	>0.05
	3 个月	121.46 ± 20.17	146.82 ± 21.35	4.271	<0.05
	6 个月	77.80 ± 16.58	93.05 ± 14.36	3.868	<0.05
	12 个月	52.67 ± 11.32	69.14 ± 12.86	4.355	<0.05
TB (μmol/L)	0 个月	73.28 ± 8.04	72.73 ± 8.32	0.263	>0.05
	3 个月	52.15 ± 5.38	61.47 ± 5.92	6.200	<0.05
	6 个月	34.62 ± 4.16	45.09 ± 4.65	9.312	<0.05
	12 个月	22.03 ± 3.25	31.86 ± 3.74	8.945	<0.05

2.3 无创肝纤维化指标

治疗前，组间比较 (P > 0.05)；治疗后，组间比较 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 无创肝纤维化指标 ($\bar{x} \pm s$, ug/L)

指标	时间	实验组 (n=20)	对照组 (n=20)	t 值	P 值
APRI	0 个月	0.68 ± 0.19	0.70 ± 0.22	0.537	>0.05
	3 个月	0.37 ± 0.10	0.50 ± 0.15	3.153	<0.05
	6 个月	0.29 ± 0.08	0.41 ± 0.11	4.880	<0.05
	12 个月	0.23 ± 0.07	0.34 ± 0.09	4.611	<0.05
肝脏瞬时弹性成像 (kPa)	0 个月	6.95 ± 2.42	7.02 ± 2.51	0.824	>0.05
	3 个月	6.71 ± 2.35	6.98 ± 2.46	7.625	<0.05
	6 个月	6.59 ± 2.49	6.81 ± 3.00	6.325	<0.05
	12 个月	6.38 ± 2.31	6.71 ± 2.67	8.521	<0.05

3 讨论

PBC 作为慢性进展性自身免疫性肝病的一种，其核心发病机制与机体免疫紊乱、胆汁淤积性肝损伤直接相关，病程长，控制欠佳时，可逐渐进展为肝硬化，甚至出现肝衰竭^[5]。目前，临床暂无根治方案，以减缓病情进展、缓解症状、改善肝功能为主要原则，熊去氧胆酸

是目前一线治疗方案，但仍有 40% 的患者预后欠佳^[2]，如何改善这部分患者预后，是目前亟待解决的问题。肠道菌群在肝脏疾病发生发展中扮演重要角色，二者通过肠-肝轴相互作用，调节肠道菌群成为 PBC 的新治疗靶点，这也为联合用药治疗 PBC 提供理论支撑。

本研究结果表明，相较于单用熊去氧胆酸的对照组，

双歧杆菌三联活菌胶囊联合熊去氧胆酸的实验组在临床症状缓解、肝功能改善及肝纤维化逆转方面均呈现出更显著的优势。从临床症状缓解情况来看,实验组各时间点症状缓解率均显著高于对照组,乏力、右上腹不适等症状消退速度更快、缓解程度更彻底。究其原因,熊去氧胆酸可通过改善肝内胆汁淤积,减轻胆汁酸蓄积引发的肝细胞损伤与神经刺激,减少炎症因子通过肠-肝轴对机体的刺激,进而从根源上减轻全身不适症状,二者联用实现对症缓解与根源调控的结合,大幅提升症状改善效果^[6]。

血清肝功能指标方面,治疗后两组各项指标均呈下降趋势,且实验组 ALP、AST、ALT、GGT 以及 TB 水平降低幅度显著大于对照组。熊去氧胆酸作为亲水性胆汁酸,可竞争性拮抗毒性胆汁酸对胆管上皮细胞及肝细胞的损伤,促进胆汁分泌排泄,逆转胆汁淤积引发的肝功能异常,但其单独使用无法调控免疫炎症与肠道菌群紊乱带来的继发性肝损伤^[7]。双歧杆菌三联活菌胶囊可修复肠道黏膜屏障,减少肠道菌群易位,降低全身免疫炎症反应,减轻肝脏的持续性免疫攻击,进一步降低肝细胞酶学释放,加速肝功能指标恢复正常^[8]。

无创肝纤维化指标方面,实验组肝脏瞬时弹性成像以水平及 APRI 评分下降幅度显著优于对照组。肝纤维化的发生与胆汁淤积引发的肝脏慢性炎症、肝星状细胞活化密切相关,单一熊去氧胆酸治疗仅能缓解胆汁淤积,对炎症介导的胶原纤维沉积抑制作用有限^[9]。双歧杆菌三联活菌片可通过调节肠道菌群,抑制促炎因子释放,阻断炎症信号传导,进而抑制肝星状细胞增殖与活化,减少细胞外基质沉积,同时促进胶原纤维降解,与熊去氧胆酸协同发挥抗肝纤维化作用,有效降低 APRI 评分,有效延缓肝组织纤维化进展,实现更优质的肝脏保护效果^[10]。

综上所述,双歧杆菌三联活菌片联合熊去氧胆酸治疗 PBC 效果确切,可有效缓解症状、改善肝功能、减轻肝纤维化,能显著优化患者预后,该联合方案可在临床进一步推广,并继续观察研究。

参考文献

[1] Tan, Jarell Jie-Rae, et al. "Global epidem

iology of primary biliary cholangitis: an updated systematic review and meta-analysis." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2025).

[2] Lakshmanan V, Acid: A Comprehensive Review of Second-Line Agents in Primary Biliary Cholangitis. *Cureus*. 2025 Oct 9;17(10).

[3] 张新驰,熊雨凡,顾静,李莹莹,魏虹合,李欣忆,李娇娇,甘建和,孙蔚,陈丽.熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎患者疗效及其对血脂水平的影响[J]. *胃肠病学和肝病杂志*,2025,34(2):254-257.

[4] 彭志芳,吴莉,盛秀红.熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎患者血清 MMP-1 和 IL-6 水平变化及其临床意义探讨[J]. *实用肝脏病杂志*,2025,28(4):573-576.

[5] 吴学芬,蔡邵哲,董凌莉,叶丛.熊去氧胆酸疗效评分可有效预测原发性胆汁性胆管炎患者对熊去氧胆酸的治疗反应[J]. *内科急危重症杂志*,2025,31(3):215-219.

[6] 董松波,吕文才.奥贝胆酸治疗对熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性胆管炎患者的疗效分析[J]. *中国处方药*,2025,23(13):66-69.

[7] 魏亚娥.熊去氧胆酸联合利妥昔单抗治疗自身免疫性肝炎-原发性胆汁性胆管炎重叠综合征的疗效[J]. *医师在线*,2025,15(12):84-87.

[8] 何学元,马建勋,杨屹立,张敏,潘新民.布地奈德治疗熊去氧胆酸治疗不应答的原发性胆汁性胆管炎患者疗效及血清氧化应激指标的变化[J]. *实用肝脏病杂志*,2023,26(3):376-379.

[9] 马晓阳,朱海林,侯龙辉.丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎的效果及对氧化应激指标的影响[J]. *临床医学研究与实践*,2024,9(11):21-24.

[10] 李晓玲,孙凤霞,吴京京,张莹雪.瘀胆 I 号方治疗熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性胆管炎的临床疗效观察[J]. *中西医结合肝病杂志*,2023,33(1):6-10.

基金:兰州市科技计划项目(2025-2-182);临夏州科技计划项目(2024BS2098)