

恩替卡韦联合复方嗜酸乳杆菌治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的疗效



宋 妹¹, 赵越越², 王丽欢², 高 晨²

1. 浙江中医药大学医学院 (杭州 310053)
2. 浙江大学医学院附属第二医院嘉善分院感染科 (浙江嘉兴 314100)

【摘要】目的 探讨恩替卡韦联合复方嗜酸乳杆菌片 (CELT) 治疗慢性乙型肝炎 (CHB) 肝纤维化患者的疗效。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2024 年 1 月浙江大学医学院附属第二医院嘉善分院感染科诊疗的 CHB 肝纤维化患者的临床资料。根据治疗方案将患者分为观察组 (恩替卡韦联合 CELT 治疗) 和对照组 (恩替卡韦单药治疗)。采用 1:1 倾向得分匹配 (PSM) 平衡组间基线特征。观察两组治疗总有效率、肝功能指标 [总胆红素 (TBil)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和白蛋白 (Alb)]、肝纤维化指标 [肝纤维化指标包括透明质酸 (HA)、层黏蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PC-III) 和 IV 型胶原 (IV-C)]、病毒载量指标 (HBV-DNA 转阴率和 HBsAg 转阴率)、炎症指标 (CRP 和 IL-6)。**结果** 共纳入 401 例患者, 经 PSM 匹配后, 每组各纳入 122 例患者。观察组总有效率显著高于对照组 (87.70% vs. 77.87%, $P < 0.05$)。治疗 3 个月和 6 个月后, 观察组 CHB 肝纤维化患者 HA、LN、PC-III、IV-C、TBil、ALT、AST、IL-6、CRP、HBV-DNA 和 HBsAg 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 而 Alb 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组 HBV 转阴率 (63.93% vs. 40.16%, $P < 0.05$) 和 HBsAg 转阴率 (62.30% vs. 36.89%, $P < 0.05$) 显著高于对照组。两组不良反应总发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 恩替卡韦联合 CELT 可提高 CHB 肝纤维化患者治疗总有效率, 抑制肝纤维化, 改善肝功能, 减轻炎症反应, 减少病毒载量促进转阴。

【关键词】 复方嗜酸乳杆菌片; 慢性乙肝肝硬化; 炎症因子; 疗效

【中图分类号】 R512.6⁺2; R575.2

【文献标识码】 A

Efficacy of entecavir combined with compound lactobacillus acidophilus in the treatment of patients with chronic hepatitis B and liver fibrosis

SONG Mei¹, ZHAO Yueyue², WANG Lihuan², GAO Chen²

1. Medical School, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China

2. Department of Infectious Diseases, Jiashan Branch of the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Jiaxing 314100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: SONG Mei, Email: songmeiarticle@163.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy of entecavir combined with compound eosinophil-lactobacillus tablets (CELT) in the treatment of patients with liver fibrosis due to chronic hepatitis B (CHB). **Methods** The clinical data of patients with liver fibrosis due to CHB who were treated in the Department of Infectious Diseases, Jiashan Branch, The Second Affiliated Hospital of

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202412080

基金项目: 嘉善县科技局项目 (2019A42)

通信作者: 宋妹, 主治医师, Email: songmeiarticle@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

Zhejiang University School of Medicine from January 2020 to January 2024 were retrospectively analyzed. According to the treatment plan, the patients were divided into an observation group (entecavir combined with CELT treatment) and a control group (entecavir monotherapy). 1 : 1 Propensity Score Matching (PSM) was used to balance the baseline characteristics between the two groups. The total effective rate, liver function indicators (TBil, ALT, AST and Alb), liver fibrosis indicators (HA, LN, PC-III and IV-C), viral load indicators (HBV-DNA negative conversion rate and HBsAg negative conversion rate), and inflammatory indicators (CRP and IL-6) were observed between the two groups. **Results** A total of 401 patients were included. After PSM matching, 122 patients were included in each group. The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (87.70% vs. 77.87%, $P < 0.05$). After 3 months and 6 months of treatment, the levels of HA, LN, PC-III, IV-C, TBil, ALT, AST, IL-6, CRP, HBV-DNA and HBsAg in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while the level of Alb was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The HBV negative conversion rate (63.93% vs. 40.16%, $P < 0.05$) and HBsAg negative conversion rate (62.30% vs. 36.89%, $P < 0.05$) in the observation group were significantly higher than those in the control group. There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Entecavir combined with CELT can improve the total effective rate of CHB patients with liver fibrosis, inhibit liver fibrosis, improve liver function, alleviate inflammatory response, reduce viral load and promote negative conversion.

【Keywords】 Compound eosinophil-lactobacillus tablets; Chronic hepatitis B cirrhosis; Inflammatory factors; Therapeutic efficacy

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 及其进展至肝硬化阶段是全球范围内重要的公共卫生问题, 对患者的生活质量和预期寿命构成了严重威胁^[1]。乙型肝炎病毒 (hepatitis b virus, HBV) 的持续性感染可导致肝脏炎症、纤维化, 最终发展为肝硬化, 这一过程中肝脏功能逐渐丧失, 并发症风险增加^[2]。恩替卡韦作为一线抗病毒药物, 通过抑制 HBV-DNA 聚合酶和反转录酶, 有效阻断病毒复制, 减少肝脏炎症和纤维化进程^[3]。然而, 单一药物治疗往往难以全面改善肝硬化患者的病情, 尤其是在调节免疫反应和改善肠道菌群失衡方面^[4]。近年来, 随着对肠道微生态与肝脏疾病关系认识的深入, 益生菌作为一种辅助治疗手段受到了广泛关注^[5]。临床研究表明双歧杆菌四联活菌片 (包含双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌)^[6-7]、双歧杆菌三联活菌片 (包含双歧杆菌、乳杆菌和嗜热链球菌)^[8] 辅助治疗 CHB 或 CHB 肝硬化效果显著, 优于单一抗病毒治疗。嗜酸乳杆菌作为一种益生菌, 已被证实能够调节肠道菌群平衡, 增强肠道屏障功能, 减少内毒素产生, 从而降低肝硬化引起的肠源性内毒素血症风险^[9]。此外, 嗜酸乳杆菌还能通过其代谢产物影响宿主的免疫反应, 增强机体免疫功能^[10]。复方嗜酸乳杆菌片 (compound eosinophil-

lactobacillus tablets, CELT) 是一种临床常用益生菌制剂, 包含中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌和枯草杆菌 4 种菌粉。目前, 关于 CELT 对 CHB 患者影响的报道较少。基于此, 本研究旨在探究恩替卡韦联合 CELT 对 CHB 肝硬化患者的疗效影响, 以期益生菌辅助治疗提供更多的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2020 年 1 月至 2024 年 1 月浙江大学医学院附属第二医院嘉善分院感染科诊疗的 CHB 肝纤维化患者的临床资料。纳入标准: ①符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》^[11] 中关于 CHB 肝纤维化的诊断标准; ②年龄在 18 周岁及以上, 性别不限; ③临床病例资料完整, 无缺失; ④完成恩替卡韦或恩替卡韦联合 CELT 的 6 个月规范治疗。排除标准: ①使用其他益生菌制剂或使用影响肠道菌群的药物及食物; ②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病者; ③妊娠期或哺乳期妇女; ④ CHB 已进展至肝硬化; ⑤其他肝炎病毒感染。本研究经浙江大学医学院附属第二医院嘉善分院伦理委员会批准 [伦理审批号: 善一医

伦审 2024 研第 (109) 号]。本研究基于既往病历数据的回顾性分析, 未涉及患者直接参与或干预, 且不涉及患者的个人隐私泄露, 因此经伦理委员会审查后, 豁免患者知情同意。

1.2 治疗方案

根据治疗方案将患者分为观察组 (恩替卡韦联合 CELT 治疗) 和对照组 (恩替卡韦单药治疗)。对照组患者行常规护肝及一线抗病毒治疗: 恩替卡韦 (苏州东瑞制药有限公司, 规格: 0.5 mg/片, 批号: 220410716) 0.5 mg/次, po, qd。观察组患者在上述治疗的基础上使用 CELT: 复方嗜酸乳杆菌片 (通化金马药业集团股份有限公司, 规格: 0.5 g/片, 批号: 20210903) 1 g/次, po, qd, 连续治疗 3 个月为一个疗程, 共治疗 2 个疗程。

1.3 数据收集与疗效评估

通过门诊电子病例系统及住院电子病例系统收集 CHB 肝纤维化患者临床数据资料, 包括: 年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、CHB 病程、肝纤维化分期 (S1、S2 和 S3)、Child-Pugh 肝功能分级 (A 级、B 级和 C 级)。疗效评估指标包括: 治疗前和治疗后 3、6 个月肝功能指标、肝纤维化指标、病毒载量指标、炎性指标。其中肝功能指标包括总胆红素 (total bilirubin, TBil)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和白蛋白 (albumin, Alb); 肝纤维化指标包括透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白 (laminin, LN)、III 型前胶原 (procollagen type III, PC-III) 和 IV 型胶原 (collagen type IV, IV-C); 病毒载量指标包括乙型肝炎病毒 DNA (hepatitis B virus DNA, HBV DNA)、乙肝表面抗原 (hepatitis B

surface antigen, HBsAg); 炎性指标包括 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)。

根据治疗前后肝纤维化指标变化程度评估治疗效果, 包括显效、有效、无效。其中显效定义为 HA、LN、PC-III、IV-C 中任意两项较治疗前下降 50% 及以上或恢复正常; 有效定义为 HA、LN、PC-III 和 IV-C 中任意两项较治疗前下降 25% 及以上; 无效即未达到上述标准。总有效率=显效率+有效率。

根据《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》^[11], HBV-DNA 或 HBsAg 转阴定义为血清未检测出或低于检测下限。

1.4 不良反应

通过门诊电子病例系统回顾 CHB 肝纤维化患者用药期间不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件统计学分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较或前后比较使用独立样本 *t* 检验或配对样本 *t* 检验; 计数资料采用 *n* (%) 表示, 组间比较使用卡方检验或 Fisher 精确检验。为了校正基线资料及混杂因素影响, 本研究采用 1:1 倾向得分匹配 (propensity score matching, PSM) 进行分析。检验水准 $\alpha=0.05$, 以双侧 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2020 年 1 月至 2024 年 1 月我院共收治 456 例 CHB 肝纤维化患者, 依据纳入与排除标准, 最终纳入 401 例患者, 其中观察组 122 例, 对照组 279 例。研究对象筛选流程图见图 1。两组患者基线资料特征存在显著统计学差异

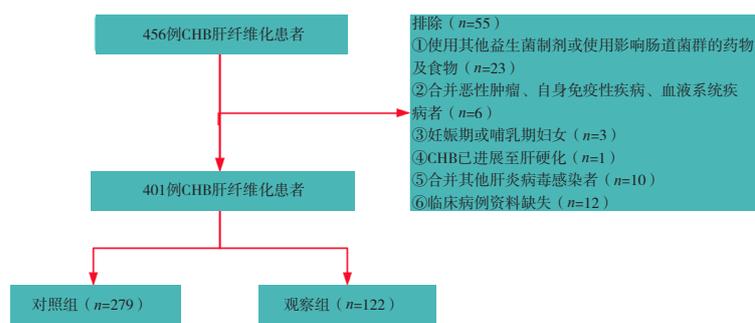


图1 受试者纳入流程图

Figure 1. Flow chart of subject inclusion

($P < 0.05$)。经 PSM 后 (匹配年龄、性别、BMI、CHB 病程、肝功能分级、肝纤维化分期), 最终纳入观察组与对照组患者各 122 例, 组间基线特征均衡, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 1。

2.2 总有效率

观察组治疗总有效率显著高于对照组 (87.70% vs. 77.87%, $P < 0.05$)。具体见表 2。

2.3 肝功能指标

治疗前, 两组患者 TBil、ALT、AST 和 Alb 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 TBil、ALT 和 AST 水平呈下降趋势 ($P < 0.05$), Alb 呈上升趋势 ($P < 0.05$)。治疗 3 个月和 6 个月后, 观察组患者 TBil、ALT 和 AST 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 而 Alb 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 3。

表1 基线资料

Table 1. Baseline data between the groups

指标	PSM前		t/χ^2	P	PSM后 ^a		t/χ^2	P
	对照组 (n=279)	观察组 (n=122)			对照组 (n=122)	观察组 (n=122)		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	41.96 ± 3.97	53.37 ± 3.95	26.536	<0.001	53.25 ± 3.84	53.37 ± 3.95	0.230	0.818
性别 [n (%)]			8.097	0.004			0.413	0.520
女	184 (65.95)	64 (52.46)			69 (56.56)	64 (52.46)		
男	91 (32.62)	58 (47.54)			53 (43.44)	58 (47.54)		
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.39 ± 0.95	21.81 ± 0.70	-6.806	<0.001	21.84 ± 0.69	21.81 ± 0.70	-0.330	0.741
CHB病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	8.89 ± 1.24	6.71 ± 1.19	-16.350	<0.001	6.57 ± 1.07	6.71 ± 1.19	0.966	0.335
Child-Pugh肝功能分级 [n (%)]			3.910	0.142			0.562	0.755
A级	83 (29.86)	27 (22.13)			32 (26.23)	27 (22.13)		
B级	145 (52.16)	64 (52.46)			61 (50.00)	64 (52.46)		
C级	51 (18.35)	31 (25.41)			29 (23.77)	31 (25.41)		
肝纤维化分期 [n (%)]			3.356	0.187			1.542	0.463
S1	108 (38.85)	53 (43.44)			56 (45.90)	53 (43.44)		
S2	111 (39.93)	37 (30.33)			42 (34.43)	37 (30.33)		
S3	60 (21.58)	32 (26.23)			24 (19.67)	32 (26.23)		

注: ^a表示匹配年龄、性别、BMI、CHB病程、肝功能分级和肝纤维化分期。

表2 两组总有效率比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of total response rate between the two groups [n (%)]

临床疗效	对照组 (n=122)	观察组 (n=122)	χ^2	P
显效	33 (27.05)	57 (46.72)		
有效	62 (50.82)	50 (40.98)		
无效	27 (22.13)	15 (12.30)		
总有效率	95 (77.87)	107 (87.70)	4.141	0.042

表3 两组肝生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of liver biochemical indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间点	对照组 (n=122)	观察组 (n=122)	t	P
TBil (μmol/L)	治疗前	48.43 ± 5.19	49.13 ± 5.09	-1.072	0.285
	治疗后3个月	38.30 ± 2.78 ^a	32.59 ± 4.22 ^a	12.474	<0.001
	治疗后6个月	22.19 ± 1.79 ^a	19.12 ± 2.39 ^a	11.361	<0.001
ALT (U/L)	治疗前	143.78 ± 14.62	143.15 ± 13.22	0.357	0.721
	治疗后3个月	94.34 ± 6.6 ^a	84.56 ± 6.21 ^a	11.926	<0.001
	治疗后6个月	59.31 ± 6.03 ^a	53.48 ± 5.43 ^a	7.929	<0.001
AST (U/L)	治疗前	122.05 ± 17.81	121.25 ± 15.64	0.373	0.710
	治疗后3个月	86.83 ± 10.74 ^a	66.11 ± 11.82 ^a	14.331	<0.001
	治疗后6个月	54.52 ± 5.28 ^a	48.34 ± 5.48 ^a	8.960	<0.001
Alb (g/L)	治疗前	31.04 ± 1.74	31.03 ± 1.77	0.023	0.982
	治疗后3个月	32.29 ± 0.69 ^a	33.67 ± 0.62 ^a	-16.507	<0.001
	治疗后6个月	32.86 ± 0.76 ^a	34.10 ± 0.73 ^a	-12.933	<0.001

注: 与同组治疗前相比, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 肝纤维化指标

治疗前，两组患者 HA、PC-III、LN 和 IV-C 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，两组患者 HA、PC-III、LN 和 IV-C 水平呈下降趋势 ($P<0.05$)。治疗 3 个月和 6 个月后，观察组患者 HA、PC-III、LN 和 IV-C 水平显著低于对照组，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。具体见表 4。

2.5 病毒载量指标

治疗前，两组患者 HBV-DNA 和 HBsAg 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前相比，治疗后两组患者 HBV-DNA 和 HBsAg 水平显著下降 ($P<0.05$)，观察组降幅高于对照组 ($P<0.05$)。观察组 HBV 转阴率 (63.93% vs. 40.16%, $P<0.05$) 和 HBsAg 转阴率 (62.30% vs. 36.89%, $P<0.05$) 显著高于对照组。具体见表 5。

表4 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of liver fibrosis indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间点	对照组 (n=122)	观察组 (n=122)	t	P
HA (ng/mL)	治疗前	177.89 ± 22.96	176.84 ± 21.00	0.370	0.712
	治疗后3个月	142.30 ± 11.82 ^a	128.47 ± 11.46 ^a	9.279	<0.001
	治疗后6个月	106.93 ± 11.72 ^a	94.08 ± 9.39 ^{ab}	9.448	<0.001
PC-III (ng/mL)	治疗前	151.84 ± 14.21	150.93 ± 14.06	0.498	0.619
	治疗后3个月	121.78 ± 7.74 ^a	108.02 ± 9.59 ^a	12.333	<0.001
	治疗后6个月	94.87 ± 7.41 ^a	82.14 ± 6.81	13.974	<0.001
LN (ng/mL)	治疗前	130.61 ± 18.24	129.74 ± 15.91	0.398	0.691
	治疗后3个月	115.15 ± 9.32 ^a	90.61 ± 9.03 ^a	20.886	<0.001
	治疗后6个月	86.66 ± 8.92 ^a	72.18 ± 8.05 ^a	13.307	<0.001
IV-C (ng/mL)	治疗前	157.85 ± 18.52	158.28 ± 20.13	-0.175	0.861
	治疗后3个月	130.46 ± 12.64 ^a	116.42 ± 9.61 ^a	9.763	<0.001
	治疗后6个月	99.74 ± 6.13 ^a	85.84 ± 6.38 ^a	17.354	<0.001

注：与同组治疗前相比，^a $P<0.05$ 。

表5 两组HBV-DNA、HBsAg水平及其转阴率比较

Table 5. Comparison of HBV-DNA, HBsAg levels and their negative conversion rates between the two groups

指标	治疗节点	对照组 (n=122)	观察组 (n=122)	t/χ^2	P
HBV-DNA (IgIU/mL, $\bar{x} \pm s$)	治疗前	7.10 ± 0.79	7.13 ± 0.76	-0.322	0.748
	治疗后6个月	3.36 ± 0.46 ^a	2.01 ± 0.33 ^a	26.284	<0.001
HBsAg (IgIU/mL, $\bar{x} \pm s$)	治疗前	4.58 ± 0.28	4.56 ± 0.27	0.557	0.578
	治疗后6个月	3.99 ± 0.19 ^a	3.81 ± 0.12 ^a	8.813	<0.001
HBV转阴率 [n (%)]	治疗后6个月	49 (40.16)	78 (63.93)	13.810	<0.001
HBsAg转阴率 [n (%)]	治疗后6个月	45 (36.89)	76 (62.30)	15.755	<0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

2.6 炎症指标

治疗前，两组患者 IL-6 和 CRP 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，两组患者 IL-6 和 CRP 水平呈下降趋势 ($P<0.05$)。治疗 3 个月和 6 个月后，观察组 CHB 肝纤维化患者 IL-6 和 CRP 水平显著低于对照组，差异具有统

计学意义 ($P<0.05$)。具体见表 6。

2.7 不良反应

不良反应包括口干、皮肤瘙痒、恶心呕吐。两组不良反应总发生率差异无统计学意义 (6.56% vs. 3.28%, $P>0.05$)。具体见表 7。

表6 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6. Comparison of Inflammatory indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间节点	单药组 (n=122)	双药组 (n=122)	t	P
IL-6 (ng/mL)	治疗前	135.37 ± 12.34	134.3 ± 12.28	0.678	0.499
	治疗后3个月	118.71 ± 8.07 ^a	90.0 ± 8.42 ^a	27.201	<0.001
	治疗后6个月	79.57 ± 5.94 ^a	70.04 ± 5.78 ^a	12.698	<0.001
CRP (mg/L)	治疗前	6.06 ± 1.16	6.03 ± 1.23	0.207	0.836
	治疗后3个月	4.73 ± 0.41 ^a	3.51 ± 0.32 ^a	25.759	<0.001
	治疗后6个月	3.63 ± 0.28 ^a	2.28 ± 0.48 ^a	26.826	<0.001

注：与同组治疗前相比，^a $P<0.05$ 。

表7 两组不良反应比较 [n (%)]

Table 7. Comparison of adverse reactions between the two groups [n (%)]

指标	对照组 (n=122)	观察组 (n=122)	χ^2	P
口干	2 (1.64)	4 (3.28)		
皮肤瘙痒	2 (1.64)	0 (0.00)		
恶心呕吐	4 (3.28)	0 (0.00)		
总发生率	8 (6.56)	4 (3.28)	1.402	0.236

3 讨论

CHB 是一种全球性的健康问题，其特点是病毒持续感染肝脏，导致肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。肝纤维化是 CHB 进展的关键阶段，若不加以控制，最终可能导致肝功能衰竭。因此，寻找有效的治疗手段改善肝功能、控制肝纤维化进程，降低病毒载量，对提高患者生活质量和预后至关重要。CELT 作为一种微生态制剂，已被广泛用于调节肠道菌群，改善肠道屏障功能，但其在肝病治疗中的作用尚不明确。本研究旨在探究 CELT 对 CHB 肝纤维化患者的疗效影响，为临床治疗提供参考。

本研究结果显示恩替卡韦联合复方嗜酸乳杆菌方案可显著提高治疗的总有效率，与既往结果大致相符^[6]。双歧杆菌四联活菌片^[6-7]和双歧杆菌三联活菌片^[8]也被证实可改善 CHB 肝纤维化患者肝纤维化相关指标，抑制肝纤维化进程，与本研究结论基本相符。基础研究表明，抑制转化生长因子- β 1/果蝇抗五肢蛋白同源物 (transforming growth factor- β 1/small mothers against decapentaplegic, TGF- β 1/Smad) 信号通路可抑制肝星状细胞激活而发挥抗纤维化作用^[12]。Shen 等^[13]研究证实普氏菌和鼠乳杆菌联合抑制通路以减少原发性硬化性胆管炎的和纤维化进程。基于此，推测 CELT 能够抑制 CHB 肝纤维化患者肝纤维化的进展可能是通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路实现的。此外，乳酸菌可以作用于肠道免疫系统，调节免疫细胞的功能。它能够刺激肠道相关淋巴组织，促进免疫细胞分泌抗炎细胞因子 (IL-10 和 TGF- β 等) 抑制促炎因子的产生和释放，从而减轻炎症反应^[14]。炎性因子在 CHB 发病过程中发挥重要作用。肝细胞损伤后释放的炎性因子会导致肝星形细胞被激活，加快肝纤维化进程^[15]。CRP 和 IL-6 是炎症反应中的关键生物标志物。IL-6 能够诱导肝脏炎症、胶原蛋白合成及坏死区纤维的积累，从而促进肝纤维化的发生

与发展^[16]。CRP 与脂肪肝、慢性丙型肝炎等肝病及肝纤维化密切相关，可造成肝细胞损伤，加重肝脏的损害，导致肝纤维化进展^[17]。

本研究也存在一些局限性：第一，样本量相对较小，可能影响结果的外推性；第二，本研究为回顾性研究，可能存在选择偏倚和信息偏倚；第三，研究的随访时间较短，长期疗效和安全性尚需进一步研究；第四，本研究未对 CELT 的作用机制进行深入探讨，未来研究可以在此基础上进行机制层面的研究；第五，未纳入 GGT、间接胆红素等肝功能指标，可能导致分析并不全面。未来可扩大样本量，进行多中心、大样本的随机对照试验，以验证本研究的结果。此外，进行长期随访研究，评估 CELT 的长期疗效和安全性。

综上所述，本研究表明 CELT 作为恩替卡韦的辅助治疗手段，能够提高 CHB 肝纤维化患者的治疗总有效率，抑制肝纤维化进程，改善肝功能，减轻炎症反应，并减少病毒载量。这些发现为 CHB 肝纤维化患者的治疗提供了新的策略，可能有助于改善患者的预后。

参考文献

- 游心雯, 吴荣珍, 陆俊雯, 等. 基于跨理论模型的健康教育对青年慢性乙型肝炎患者自我管理的影响 [J]. 护理实践与研究, 2024, 21(8): 1184-1192. [You XW, Wu RZ, Lu JW, et al. Effects of health education based on the trans-theoretical model on self-management in young patients with chronic hepatitis B[J]. Nursing Practice and Research, 2024, 21(8): 1184-1192.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-9676.2024.08.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9676.2024.08.012).
- Hao X, Xu L, Lan X, et al. Impact of hepatic inflammation and fibrosis on the recurrence and long-term survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 475. DOI: [10.1186/s12885-024-12187-9](https://doi.org/10.1186/s12885-024-12187-9).
- 王宏. 对比研究替诺福韦、恩替卡韦治疗乙型肝炎硬化的疗效及对肝功能的影响 [J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(10): 1518-1520. [Wang H. The effect of tenofovir and entecavir in the treatment of hepatitis B cirrhosis and its effect on liver function were compared[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2022, 35(10): 1518-1520.] DOI: [10.3969/](https://doi.org/10.3969/)

- j.issn.1004-4337.2022.10.027.
- 4 刘昌军. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗研究进展分析[J]. 系统医学, 2017, 2(16): 160-161, 165. [Liu CJ. Analysis of research advances in antiviral therapy for hepatitis B cirrhosis[J]. Systematic Medicine, 2017, 2(16): 160-161, 165.] DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2017.16.160.
 - 5 余麟, 马月秋, 伍晓梅, 等. 肠道菌群失衡在乙型肝炎肝硬化进展中作用的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2024, 44(2): 84-87, 112. [Yu L, Ma YQ, Wu XM, et al. Progress on the role of intestinal microbiota imbalance in the progression of hepatitis B cirrhosis[J]. International Journal of Digestive Diseases, 2024, 44(2): 84-87, 112.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2024.02.004.
 - 6 杨婷, 李慧, 徐佳, 等. 益生菌联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗 CHB 肝纤维化的效果及对肝生化、炎症反应、肝纤维化指标的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(9): 815-819. [Yang T, Li H, Xu J, et al. Effect of probiotics combined with diammonium glycyrrhizin enteric capsule in treating CHB liver fibrosis and its effects on liver biochemistry, inflammatory response and liver fibrosis index[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2022, 32(9): 815-819.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.09.012.
 - 7 宋晓伟, 赵小丽. 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对慢性乙型肝炎肝硬化患者血清炎症因子和肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(8): 938-942. [Song XW, Zhao XL. Effect of adjuvant therapy on serum inflammatory factors and intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis B cirrhosis[J]. Chinese Journal of Microecology, 2024, 36(8): 938-942.] DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202408011.
 - 8 朱泽, 郝双影. 益生菌对慢性乙型肝炎患者肠道菌群的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(1): 88-94. [Zhu Z, Hao SY. Effects of probiotics on the intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2021, 30(1): 88-94.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.01.019.
 - 9 Jeong JJ, Park HJ, Cha MG, et al. The lactobacillus as a probiotic: focusing on liver diseases[J]. Microorganisms, 2022, 10(2): 288. DOI: 10.3390/microorganisms10020288.
 - 10 Zhou L, Yin X, Fang B, et al. Effects of bifidobacterium animalis subsp. lactis iu100 on immunomodulation and gut microbiota in immunosuppressed mice[J]. Microorganisms, 2024, 12(3): 493. DOI: 10.3390/microorganisms12030493.
 - 11 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607.
 - 12 谭洁, 田霞, 韩峥, 等. miR-29b 介导的 TGF- β /Smad 信号通路对大鼠肝纤维化进程的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(1): 168-173. [Tan J, Tian X, Han Z, et al. Effect of miR-29b-mediated TGF- β /Smad signaling on the progression of liver fibrosis in rats[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2019, 35(1): 168-173.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.01.026.
 - 13 Shen Y, Jiang B, Zhang C, et al. Combined inhibition of the TGF- β 1/smad pathway by prevotella copri and lactobacillus murinus to reduce inflammation and fibrosis in primary sclerosing cholangitis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 11010. DOI: 10.3390/ijms241311010.
 - 14 Chornchoem P, Tandhavanant S, Saiprom N, et al. Metagenomic evaluation, antimicrobial activities, and immune stimulation of probiotics from dietary supplements and dairy products[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 11537. DOI: 10.1038/s41598-025-95664-w.
 - 15 Akkız H, Gieseler RK, Canbay A. Liver fibrosis: from basic science towards clinical progress, focusing on the central role of hepatic stellate cells[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7873. DOI: 10.3390/ijms25147873.
 - 16 Naseem S, Hussain T, Manzoor S. Interleukin-6: a promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 39: 36-45. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.01.002.
 - 17 Zhu C, Huang D, Ma H, et al. High-sensitive CRP correlates with the severity of liver steatosis and fibrosis in obese patients with metabolic dysfunction associated fatty liver disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 848937. DOI: 10.3389/fendo.2022.848937.

收稿时间: 2024 年 12 月 20 日 修回时间: 2025 年 03 月 28 日
本文编辑: 桂裕亮 钟巧妮