

## ỨNG DỤNG CỦA PROBIOTIC ĐIỀU TRỊ BỆNH GAN

Tác giả:

Nhóm Nghiên cứu lâm sàng  
Future Biomed

**Bệnh gan** chiếm khoảng 2 triệu ca tử vong mỗi năm trên toàn thế giới, 1 triệu do biến chứng xơ gan và 1 triệu do ung thư bởi tế bào gan, chiếm 3,5% tổng số ca tử vong trên toàn thế giới. Xơ gan hiện là nguyên nhân gây tử vong phổ biến thứ 11 trên toàn cầu và ung thư gan là nguyên nhân gây tử vong thứ 16 [1,2]. Xơ gan nằm trong 20 nguyên nhân hàng đầu gây ra giảm tuổi thọ trên thế giới, chiếm 2,1% gánh nặng trên toàn thế giới.

Khoảng 2 tỷ người tiêu thụ rượu trên toàn thế giới và hơn 75 triệu người được chẩn đoán mắc chứng rối loạn sử dụng rượu và có nguy cơ mắc bệnh gan do rượu. Viêm gan B mãn tính ảnh hưởng đến 0,5–0,7% dân số châu Âu. Trong thập kỷ qua, tỷ lệ mắc bệnh viêm gan C mạn tính là 0,13–3,26%.

Điều đáng lo ngại là khoảng 90% người ở Châu Âu bị nhiễm viêm gan siêu vi không biết về tình trạng của họ [2-4]. Ghép gan là phương pháp cấy ghép nội tạng phổ biến thứ hai, nhưng chưa đến 10% nhu cầu ghép tạng toàn cầu được đáp ứng ở mức hiện tại. Ngoài ra chi phí ghép đất và tiềm ẩn nhiều rủi ro không mong muốn. Mặc dù những con số này là nghiêm trọng, nhưng chúng nhấn mạnh một cơ hội quan trọng để cải thiện sức khỏe cộng đồng vì hầu hết các nguyên nhân gây ra bệnh gan đều có thể ngăn ngừa được.

Sử dụng probiotics đang là phương pháp hữu hiệu để tham gia vào quá trình điều trị và hỗ trợ điều trị bệnh gan.

**Probiotics là các loại men vi sinh**, chúng được định nghĩa như là vi sinh vật lợi khuẩn “loại vi sinh vật sống, khi dùng với số lượng đủ giúp cải thiện sức khỏe cho vật chủ”. Do những đặc tính có lợi của lợi khuẩn, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để xem xét tác dụng của chúng đối với nhiều mặt bệnh khác nhau [5]. Probiotics đã được sử dụng để trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng và các hội chứng ở người.

Chúng cũng được chứng minh là có tác động tích cực đến chứng viêm thần kinh và triệu chứng đau, cũng như các bệnh nhiễm trùng theo mùa. Cơ chế và ảnh hưởng của probiotics tùy thuộc vào tính đặc hiệu của mỗi chủng lợi khuẩn. Chế phẩm từ vi khuẩn *Lactobacillus* là một dạng của probiotics có lịch sử sử dụng lâu trong thực phẩm. Điều này là do vi khuẩn này sản xuất acid lactic và có trạng thái “thường là an toàn” [6].

Hiện nay, người ta ngày càng quan tâm đến việc sử dụng nó như một chất bổ sung trong chế độ ăn uống của người. Thành phần hệ vi sinh là khác nhau và đặc trưng cho mỗi người, có thể bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn uống, sức khỏe đường ruột và các yếu tố vật chủ khi tạo ra một số vi khuẩn tạm thời. Một điều đáng ngạc nhiên là tác dụng tăng cường sức khỏe của lợi khuẩn không chỉ giới hạn ở các mức độ của chúng, mà còn được mở rộng ở sự trao đổi chất của chúng.

Vi khuẩn thuộc chi *Lactobacillus* được tìm thấy trong khoang miệng có thể cải thiện các tình trạng liên quan đến bệnh đường tiêu hóa, dị ứng và bệnh gan thông qua các cơ chế khác nhau chẳng hạn như tạo ra các chất chuyển hóa có thể ức chế trực tiếp mầm bệnh, thể hiện tác dụng điều hòa miễn dịch và thay đổi hệ vi sinh đường ruột [7].

Các vi sinh vật trong ruột cũng được biết là có ảnh hưởng đến bệnh gan. Điều này là do hệ thống tĩnh mạch tuần hoàn có sự tương tác chặt chẽ về mặt chức năng giữa đường tiêu hóa và gan. Tác dụng cải thiện bệnh của các loại lợi khuẩn khác nhau đã được xác nhận đối với bệnh gan do rượu và không do rượu.

### Sử dụng probiotics cho bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu thường là nguyên nhân chung của bệnh gan mãn tính, tuy nhiên đến nay vẫn chưa có phương pháp điều trị dứt điểm. Lợi khuẩn đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu là có tác dụng chống béo phì. Trên thực tế, nhiều bệnh nhân gan nhiễm mỡ bị béo phì hoặc thừa cân, người ta gợi ý rằng lợi khuẩn có thể phương pháp điều trị mới cho gan nhiễm mỡ. Việc sử dụng

*Lactobacillus*, loại lợi khuẩn phổ biến nhất không chỉ ngăn chặn béo phì do chất béo gây ra mà còn cải thiện tình trạng viêm và điều hòa hệ vi sinh đường ruột đồng thời tăng hàng rào bảo vệ ruột [8].

Gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa ở gan. Những thay đổi trong chuyển hóa lipid chủ yếu gây tích tụ axit béo và tăng tích lũy triglyceride trong gan. Điều trị bằng *L.plantarum* đã phục hồi chức năng gan và stress oxy hóa trên mô hình động vật và giảm tích tụ chất béo ở gan. Ngoài việc điều chỉnh quá trình chuyển hóa lipid ở gan, nó còn làm giảm viêm bằng các tăng nồng độ interleukins, đồng thời làm giảm mức độ các yếu tố tiền viêm bao gồm IL-, IL-β, TNF-α và IFN-γ [9]. Ngoài ra, mức nội độc tố và hệ vi sinh trong ruột kết đã được điều hòa. Ngoài ra, các nghiên cứu còn cho thấy cholesterol tích tụ tăng góp phần làm gan nhiễm mỡ trầm trọng hơn. Vài thập kỷ qua, các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện để nghiên cứu tác dụng điều trị của lợi khuẩn ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ.

Khi *Lactobacillus rhamnosus* GG được sử dụng cho trẻ béo phì mắc do gan nhiễm mỡ trong nhiều tuần, chỉ số BMI, alanine transaminase, TNF-α và kháng thể anti-peptidoglycan-polysaccharit giảm đáng kể [10]. Trong một nghiên cứu khi *L.acidophilus* được sử dụng ba lần mỗi ngày cho bệnh nhân gan nhiễm mỡ trường thành aminotransferase và alanine transaminase đã giảm đáng kể. Cho thấy *Lactobacillus* đã cải thiện tình trạng viêm gan của bệnh nhân [11]. Kết quả nghiên cứu trong đó *L.reuteri* và inulin được sử dụng cho bệnh nhân gan nhiễm mỡ trong nhiều tháng trọng lượng cơ thể, vòng eo và BMI đã giảm, đồng thời tình trạng viêm gan cũng được cải thiện. Các kết quả tổng thể chỉ ra rằng *lactobacillus* có thể là chiến lược điều trị đầy tiềm năng cho gan nhiễm mỡ.

### Sử dụng probiotics cho bệnh gan do rượu

Bệnh gan do rượu là do sự di chuyển của vi khuẩn và giải phóng LPS do rối loạn chức năng ruột và LPS có nguồn gốc từ ruột đóng vai trò trong gia tăng viêm gan

và gan nhiễm mỡ. Lợi khuẩn làm thay đổi thành phần của hệ vi sinh đường ruột giảm nội độc tố, di chuyển, rối loạn vi khuẩn ruột hậu quả là làm gan do rượu tăng. Trong mô hình động vật mắc gan do rượu mãn tính, hỗn hợp *L. actobacillus* đã làm giảm LPS huyết thanh, ức chế viêm, tích tụ lipid, stress oxy hóa thông qua trục ruột-gan bằng điều chỉnh TLR/NF-kB. Do đó, *Lactobacillus* điều hòa biểu hiện quá mức TLR do rượu, giảm các cytokine tiền viêm và mức alanine transaminase. Điều trị LGG giảm viêm gan do rượu thông qua sự giảm sản xuất TNF- $\alpha$  thông qua sự ức chế của TLR và TLR nội độc tố. Trong nghiên cứu trên người, bổ sung *Lactobacillus* cho bệnh nhân bị tổn thương gan do rượu giúp quá trình chuyển hóa lipid được cải thiện đáng kể [12].

### **Sử dụng Probiotics cho bệnh xơ gan và ung thư gan**

Xơ gan xảy ra khi các mô gan bị tổn thương hoặc viêm làm ảnh hưởng đến chức năng hoạt động. Có nhiều nguyên nhân gây ra xơ gan bao gồm virus, tiêu thụ rượu và tích tụ axit mật. Sau quá trình gan xơ hóa thì sẽ thành xơ gan. Sự tích tụ axit mật ở gan có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của tổn thương gan do ứ mật và sự dư thừa axit mật có thể gây gộc gan và dẫn đến chai gan và xơ gan.

Bổ sung probiotics làm tăng ức chế tổng hợp axit mật. Ngoài ra, probiotics từ *Lactobacillus* làm giảm biểu hiện các gen liên quan đến xơ hóa. Trên bệnh nhân xơ gan, viên nang probiotics được dung nạp vào bệnh nhân xơ gan và liên quan đến giảm nội độc tố và rối loạn hệ vi khuẩn [13].

Ung thư biểu mô tế bào gan là bệnh chủ yếu xảy ra ở những bệnh nhân bị nhiễm virus, chai gan do rượu hoặc viêm gan nhiễm mỡ không do rượu. Probiotics là thực phẩm bổ sung có vi khuẩn cho con người và sử dụng như tác nhân trị liệu sinh học vì chúng có lợi với sức khỏe do những thay đổi trong hệ vi sinh đường ruột.

Trong khi các phương pháp điều trị có tác dụng phụ thì điều trị sinh học như bổ sung lợi khuẩn không có tác dụng phụ. Trong mô hình động vật bị ung thư biểu mô tế bào gan việc sử dụng probiotics đã chứng minh làm giảm tiến triển khối u [14]. Do đó nó đã kiểm soát sự tiến triển ung thư *L.acidophilus* làm giảm tổn thương gan.

### **Tiềm năng ứng dụng của Probiotics trong việc điều trị bệnh gan trong tương lai**

Mặc dù vẫn chưa có phương pháp điều trị

dứt điểm bệnh gan, nhiều nghiên cứu đang được tiến hành để cải thiện bệnh gan bằng probiotics nói chung và từ vi khuẩn *Lactobacillus* nói riêng để giảm nhiễm mỡ và viêm gan cũng như kiểm soát hệ vi sinh. Các phương pháp điều trị sinh học, chẳng hạn như probiotics, hiện không có tác dụng phụ và đang dần được nghiên cứu nhiều hơn với tiềm năng và ưu việt của chúng. Tuy nhiên, vì mỗi hệ vi sinh vật đường ruột là khác nhau nên điều quan trọng là phải làm sáng tỏ các cơ chế mà lợi khuẩn ảnh hưởng đến bệnh gan và cần có thêm các nghiên cứu. Lợi khuẩn có thể được áp dụng như liệu pháp sinh học vì có tác dụng đối với sức khỏe thông qua cân bằng vi sinh. Đối với lợi khuẩn, vi khuẩn axit lactic như *Bifidobacterium* và *Lactobacillus* được sử dụng rộng rãi. Đặc biệt, *Lactobacillus* đã cải thiện tác dụng đối với nhiều loại bệnh, đặc biệt là đối với bệnh gan. Như vậy, chế phẩm sinh học đang nổi lên như những ứng cử viên y học vi sinh vật. Nó có thể hữu ích hơn, đặc biệt là đối với nghiên cứu mà các loại thuốc chưa được phát triển, chẳng hạn như đối với bệnh gan.

### **Tài liệu tham khảo:**

- 1.Asrani, Sumeet K., Harshad Devarbhavi, John Eaton, and Patrick S. Kamath. "Burden of liver diseases in the world." *Journal of hepatology* 70, no. 1 (2019): 151-171.
- 2.Seto W-K, Mandell MS. "Chronic liver disease: Global perspectives and future challenges to delivering quality health care". *PLoS ONE* 16(1) (2021): e0243607
- 3.Pimpin, Laura, Helena Cortez-Pinto, Francesco Negro, Emily Corbould, Jeffrey V. Lazarus, Laura Webber, Nick Sheron, and EASL HEPAHEALTH Steering Committee. "Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies." *Journal of hepatology* 69, no. 3 (2018): 718-735.
- 4.Blachier, Martin, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla, and Françoise Roudot-Thoraval. "The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data." *Journal of hepatology* 58, no. 3 (2013): 593-608.
- 5.Żółkiewicz, Jakub, Aleksandra Marzec, Marek Ruszczyński, and Wojciech Feleszko. "Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics." *Nutrients* 12, no. 8 (2020): 2189.
- 6.Peiróten, Ángela, and José M. Landete. "Natural and engineered promoters for gene expression in *Lactobacillus* species." *Applied microbiology and biotechnology* 104, no. 9 (2020):

3797-3805.

- 7.Sookkhee, S1, M. Chulasiri, and W. Prachyabrued. "Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens." *Journal of applied microbiology* 90, no. 2 (2001): 172-179.
- 8.Kawano, Michio, Masaya Miyoshi, Akihiro Ogawa, Fumihiko Sakai, and Yukio Kadooka. "Lactobacillus gasseri SBT2055 inhibits adipose tissue inflammation and intestinal permeability in mice fed a high-fat diet." *Journal of nutritional science* 5 (2016).
- 9.Gan, Yi, Hong Chen, Xian-Rong Zhou, Ling-Ling Chu, Wan-Ting Ran, Fang Tan, and Xin Zhao. "Regulating effect of *Lactobacillus plantarum* CQPC03 on lipid metabolism in high-fat diet-induced obesity in mice." *Journal of Food Biochemistry* 44, no. 11 (2020): e13495.
- 10.Vajro, Pietro, Claudia Mandato, Maria Rosaria Licenziati, Adriana Franzese, Dino Franco Vitale, Selvaggia Lenta, Maria Caropreso, Gianfranco Vallone, and Rosaria Meli. "Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 52, no. 6 (2011): 740-743.
- 10.Monem, Sameh M. Abdel. "Probiotic therapy in patients with nonalcoholic steatohepatitis in Zagazig University hospitals." *Euroasian journal of hepatogastroenterology* 7, no. 1 (2017): 101.
- 12.Li, Xuelong, Ying Liu, Xiaofei Guo, Yan Ma, Huaqi Zhang, and Hui Liang. "Effect of *Lactobacillus casei* on lipid metabolism and intestinal microflora in patients with alcoholic liver injury." *European journal of clinical nutrition* 75, no. 8 (2021): 1227-1236.
- 13.Bajaj, Jasmohan S., Douglas M. Heuman, Phillip B. Hylemon, Arun J. Sanyal, Puneet Puri, Richard K. Sterling, Velimir Luketic et al. "Randomised clinical trial: *Lactobacillus* GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 39, no. 10 (2014): 1113-1125.
- 14.Heydari, Zahra, Mahdi Rahaie, and Ali Mohammad Alizadeh. "Different anti-inflammatory effects of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* in hepatocellular carcinoma cancer mouse through impact on microRNAs and their target genes." *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism* 16 (2019): 100096.