

双歧杆菌四联活菌片联合门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病的临床研究

向黎莉

恩施州中心医院 消化内科, 湖北 恩施 445000

摘要: **目的** 探讨双歧杆菌四联活菌片联合注射用门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病的临床疗效。**方法** 选取2014年4月—2016年2月恩施州中心医院收治的肝性脑病患者96例为研究对象,将患者随机分为对照组和治疗组,每组各48例。对照组静脉滴注注射用门冬氨酸鸟氨酸,10 g注射用门冬氨酸鸟氨酸加入到5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250 mL中溶解,1次/d。治疗组在对照组基础上口服双歧杆菌四联活菌片,3片/次,3次/d。两组患者均连续治疗10 d。观察两组临床疗效,比较治疗前后两组认知功能指标、肝功能、血氨指标、内毒素和炎症因子指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为79.17%、93.75%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者数字连接实验(NCT)时间显著减少,数字符号试验(DST)评分显著增高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组认知功能指标显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)和血氨水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组肝功能和血氨指标水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的内毒素(LPS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-18(IL-18)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组内毒素和炎症因子指标水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 双歧杆菌四联活菌片联合注射用门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病具有较好的临床疗效,能够明显改善患者的认知状态和肝功能,降低血氨、内毒素和炎症因子水平,且安全性较好,具有一定的临床推广价值。

关键词: 双歧杆菌四联活菌片;注射用门冬氨酸鸟氨酸;肝性脑病;认知功能;肝功能;血氨;内毒素;炎症因子;内毒素;肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)10-2520-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.011

Clinical study on Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Tablets combined with ornithine aspartate in treatment of hepatic encephalopathy

XIANG Li-li

Department of Gastroenterology, Enshi Central Hospital, Enshi 445000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effects of Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Tablets combined with Ornithine Aspartate for injection in treatment of hepatic encephalopathy. **Methods** Patients (96 cases) with hepatic encephalopathy in Enshi Central Hospital from April 2014 to February 2016 were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 48 cases. Patients in the control group were iv administered with Ornithine Aspartate for injection, 10 g Ornithine Aspartate for injection added into 250 mL 5% glucose injection or 0.9% NaCl injection, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/ time, three times daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the cognitive function indicators, liver function, blood ammonia indexes, endotoxin, and inflammatory factors in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 79.17% and 93.75%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NCT times in two groups were significantly decreased, but DST scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the cognitive function indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2017-12-25

作者简介: 向黎莉(1984—),女,湖北恩施人,主治医师,本科,主要研究方向为肝脏病学。E-mail: 271710063@qq.com

levels of ALT, AST, TBiL, and blood ammonia in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the liver function and blood ammonia levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of LPS, TNF- α , IL-6, and IL-18 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the LPS and inflammatory factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Tablets combined with Ornithine Aspartate for Injection has clinical curative effect in treatment of hepatic encephalopathy, can significantly improve the cognitive function indicators and liver function, reduce the levels of blood ammonia, LPS, and inflammatory factors, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Tablets; Ornithine Aspartate for injection; hepatic encephalopathy; cognitive function; liver function; blood ammonia; endotoxin; inflammatory factor; LPS; TNF- α

肝性脑病是以代谢紊乱为基础一种严重的肝脏并发症,患者大多出现中枢神经系统功能失调,表现为行为失常、意识障碍、昏迷等^[1]。肝性脑病发病机制为氨中毒,严重的肝脏功能失调会减低肝脏清除氨、合成尿素的能力,或氨直接进入体循环而不经肝脏代谢,造成血氨水平增加^[2]。因此临床上肝性脑病的治疗主要采用可以减少体内氨吸收、促进氨排泄、加速氨转化的药物,其中门冬氨酸鸟氨酸就是目前应用较为广泛的此类药物之一。文献报道^[3],门冬氨酸鸟氨酸能显著降低肝性脑病患者血氨水平,缓解患者的神经精神症状。近年来研究发现肠道菌群与肝脏疾病之间关系密切,被称之为“肠-肝轴”^[4],并且这一学说也被逐渐应用到肝脏疾病的临床治疗中。有数据表明^[5],20%~70%的慢性肝脏疾病患者存在肠道菌群失调。因此,利用肠道微生态制剂改善肠道菌群有助于肝脏病的治疗。双歧杆菌四联活菌片是一种复方四联活菌制剂,患者服用后能够形成生物屏障,对肠道菌群、有害菌的生长具有促进和抑制的作用,能够有效地改善肠道通透率,并且能将肝细胞氧化应激、炎性损害减少,起到肝脏清除的作用^[6]。本研究选取恩施州中心医院收治的肝性脑病患者96例为研究对象,探讨双歧杆菌四联活菌片联合注射用门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年4月—2016年2月恩施州中心医院收治的肝性脑病患者96例为研究对象,全部患者的诊断均符合《内科学》(第七版)中肝性脑病的诊断标准^[7]。其中男53例,女43例;年龄26~69岁,平均 (44.21 ± 6.31) 岁;病因:重型肝炎66例,肝硬化30例;分期:I期(前驱期)19例,II期(昏

迷前期)31例,III期(昏睡期)40例,IV期(昏迷期)6例。本研究经医院医学伦理委员会审批,所有患者均自愿参与,并签订知情同意书。

排除标准:(1)近期服用过镇静剂、存在酒精中毒患者;(2)合并存在严重的心肺疾病、高血压、糖尿病、肾功能不全患者;(3)精神疾病患者;(4)患有恶性肿瘤、癫痫、老年痴呆等神经系统疾病的患者;(5)对本研究药品过敏的患者。

1.2 药物

双歧杆菌四联活菌片由杭州远大生物制药有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号140211、150915、160111。注射用门冬氨酸鸟氨酸由武汉启瑞药业有限公司生产,规格2.5 g/支,产品批号140625、150617、160112。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各48例。对照组男26例,女22例;年龄21~62岁,平均 (45.15 ± 6.56) 岁;病因:重型肝炎32例,肝硬化16例;分期:I期(前驱期)10例,II期(昏迷前期)16例,III期(昏睡期)19例,IV期(昏迷期)3例。治疗组男27例,女21例;年龄26~69岁,平均 (43.14 ± 6.13) 岁;病因:重型肝炎34例,肝硬化14例;分期:I期(前驱期)9例,II期(昏迷前期)15例,III期(昏睡期)21例,IV期(昏迷期)3例。两组患者的一般资料比较无显著差异,具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用门冬氨酸鸟氨酸,10 g注射用门冬氨酸鸟氨酸加入到5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250 mL中溶解,1次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服双歧杆菌四联活菌片,3片/次,3次/d。两组患者均连续治疗10 d。

1.4 临床疗效判定标准^[8]

显效：24 h 内患者精神紊乱、昏迷或昏睡症状消失，意识清晰，安静、清醒，血氨指数恢复至正常水平，一般病情好转，10 d 内无肝性脑病发作；有效：48 h 内患者精神紊乱、昏迷或昏睡症状明显改善，安静、清醒，血氨指数虽未恢复至正常水平但呈现下降趋势，10 d 内无肝性脑病发作；无效：患者精神紊乱、昏迷症状显著好转，血氨指数未下降，意识障碍程度未减轻，甚至加重，10 d 内肝性脑病多次发作或恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 神经功能恢复指标^[9] 利用数字连接实验(NCT)和数字符号试验(DST)评价患者的认知功能。NCT 为将随机排列的 1~25 个数字按顺序连接起来，如果连接过程中出现错误，要立即纠正并从纠正处继续下去，记录受试者所需的时间，包括纠正错误所需的时间。DST 由数字 1~9 以及每个数字相对应的符号所组成，受试者按照这种对应关系，尽快在表格中分别填上数字相应符号，每填对 1 格计 1 分，计算 90 s 内的总得分。

1.5.2 肝功能指标和血氨 治疗前后分别采集两组患者的静脉血，使用 AMS-300 全自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、血氨水平。

1.5.3 内毒素和炎症因子指标 使用 AP-960 全自动酶联免疫分析仪(日本协和医药株式会社生产)，采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清内毒素(LPS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-18(IL-18)水平。操作过程完全按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

记录两组患者治疗期间可能出现的消化不良等不良反应，进行分析对比。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学分析，其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用独立样本的 t 检验，计数资料以百分数表示，采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 22 例，有效 16 例，总有效率为 79.17%；治疗组显效 30 例，有效 15 例，总有效率为 93.75%，两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组认知功能指标比较

治疗后，两组患者 NCT 时间显著减少，DST 评分显著增高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后，治疗组认知功能指标显著优于对照组，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	22	16	10	79.17
治疗	48	30	15	3	93.75*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组认知功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cognitive function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NCT/s	DST 评分
对照	48	治疗前	73.34 $\pm$ 8.13	25.31 $\pm$ 5.24
		治疗后	59.02 $\pm$ 7.04*	42.02 $\pm$ 3.21*
治疗	48	治疗前	75.06 $\pm$ 7.03	28.23 $\pm$ 4.39
		治疗后	45.12 $\pm$ 6.85* [▲]	56.01 $\pm$ 5.91* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组肝功能和血氨指标比较

治疗后,两组患者血清 ALT、AST、TbIL 和血氨水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,治疗组肝功能和血氨水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表3。

2.4 两组内毒素和炎症因子指标比较

治疗后,两组患者 LPS、TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计

学意义 ($P<0.05$)。治疗后,治疗组内毒素和炎症因子指标水平均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间,两组患者不良反应较轻,主要表现为恶心、腹胀等胃肠道反应。其中对照组不良反应发生率为 6.25%,治疗组不良反应发生率为 4.17%,减慢输液速度后均缓解,两组不良反应情况比较无显著差异,见表5。

表3 两组肝功能和血氨水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 3 Comparison on liver function and blood ammonia levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TbIL/(μ mol·L ⁻¹)	血氨/(μ mol·L ⁻¹)
对照	治疗前	168.02 $\pm$ 10.01	183.34 $\pm$ 11.03	68.24 $\pm$ 7.03	182.36 $\pm$ 9.25
	治疗后	56.12 $\pm$ 9.51	70.72 $\pm$ 9.53*	39.11 $\pm$ 5.53*	56.35 $\pm$ 4.56*
治疗	治疗前	169.43 $\pm$ 13.06	184.56 $\pm$ 9.54	69.56 $\pm$ 6.54	185.23 $\pm$ 8.26
	治疗后	41.34 $\pm$ 6.32	54.02 $\pm$ 8.91* [▲]	31.02 $\pm$ 5.91* [▲]	49.35 $\pm$ 3.26* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组内毒素和炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 4 Comparison on endotoxin and inflammatory factors indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	LPS/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-18/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	133.34 $\pm$ 9.03	232.41 $\pm$ 17.03	117.41 $\pm$ 11.03	357.41 $\pm$ 21.33
	治疗后	95.12 $\pm$ 8.24*	139.21 $\pm$ 10.53*	89.11 $\pm$ 7.23*	159.10 $\pm$ 12.31*
治疗	治疗前	132.16 $\pm$ 9.32	229.56 $\pm$ 16.21	109.56 $\pm$ 12.21	329.56 $\pm$ 18.21
	治疗后	62.02 $\pm$ 87.91* [▲]	111.21 $\pm$ 8.91* [▲]	62.13 $\pm$ 8.01* [▲]	112.13 $\pm$ 10.01* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	恶心/例	腹胀/例	发生率/%
对照	48	2	1	6.25
治疗	48	1	1	4.17

3 讨论

肝性脑病又称为肝性昏迷,是由重症肝脏疾病所引起的严重并发症之一^[10]。该病的病死率较高,预后较差。肝性脑病的发病机制尚不明确,目前有氨中毒假说、血脑屏障异常假说、假性神经递质学说、 γ -氨基丁酸(GABA)增多假说等,其中尤以氨中毒假说最受学者认可。该学说认为肝脏系统病变可直接或间接引起血氨浓度升高,血氨具有神经毒性,其通过血脑屏障进入脑部后可引起大脑功能

紊乱,影响大脑能量代谢、神经递质浓度,损伤神经元和星形胶质细胞,从而引发相应的临床症状。因此降低血氨是临床上治疗肝性脑病的主要方法。

氨在肝脏内可以通过尿素循环清除,而门冬氨酸鸟氨酸是目前临床上治疗肝性脑病的药物之一,其机制在于鸟氨酸可以激活尿素合成过程中的关键酶鸟氨酸氨基甲酰转移酶和氨基甲酰酸合成酶,以此来促进氨的代谢^[11]。同时门冬氨酸作为底物可以通过一系列生化反应生成谷氨酰胺、谷胱甘肽等物质,这些生化产物又可以发挥抗氧化和解毒功能,帮助肝功能的恢复。另一方面,肝脏与肠道在功能和结构上有着广泛关联,在病理生理学上被称之为“肠-肝轴”,这一学说的提出为利用肠道微生态制剂如益生菌等治疗肝脏疾病提供了理论基础。因为益生菌可以调节肠道菌群,改善肠道屏障功能、肠

道免疫功能,肠道状态的改善将有助于肝脏疾病状态的恢复^[12]。颜文娟^[13]观察了双歧杆菌三联活菌联合门冬氨酸鸟氨酸治疗亚临床肝性脑病的临床疗效,结果显示同时给予两种药物的患者血氨水平、NCT 和 DST 指标改善程度均明显优于仅接受门冬氨酸鸟氨酸治疗的对照组。钱见楚等^[14]观察了门冬氨酸鸟氨酸联合双歧三联活菌胶囊对亚临床肝性脑病患者内毒素血症、肠道微生态的影响,结果显示治疗后患者的血氨、ALT、NCT 水平明显下降,且治疗组上述3种指标的下降更明显,而且治疗组患者的乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌数量增加,治疗组上述肠道菌群的变化较大。本研究中,结果也显示治疗组患者在肝功能指标的改善程度和血氨水平的改善方面明显优于对照组,这一结果与钱见楚等^[14]报道相似。

内毒素、炎症因子是除血氨以及肝功能外评价肝性脑病患者疾病状态的另一重要指征。肠道是人体最大的细菌、内毒素贮存库,在正常情况下,少量的内毒素经过门静脉进入肝脏后会被及时清除,不能进入体循环,在各种严重的急慢性肝脏疾病发生时会导致肝脏实质细胞损害加重,肝脏对内毒素的清除作用减弱,引发体循环中内毒素的水平增高,而过量的内毒素会通过刺激单核巨噬细胞产生炎症因子(如 TNF- α 、IL-6),进一步加重了肝损害。目前已有大量文献报道各种急慢性肝炎、肝硬化患者体内均存在不同程度的内毒素血症和血清炎症因子水平升高^[15-16]。由此,在本研究中同时观察了双歧杆菌四联活菌片联合注射用门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病时 LPS、TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平变化,结果提示治疗组上述指标的改善明显优于对照组,提示益生菌的补充可能通过影响肠道功能改善了内毒素水平和炎症状态,进而发挥了明显的治疗效应。

综上所述,双歧杆菌四联活菌片联合注射用门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病具有较好的临床疗效,能够明显改善患者的认知状态和肝功能,降低血氨、内毒素和炎症因子水平,且安全性较好,具有一定的临床推广价值。

参考文献

- [1] Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, *et al.* Hepatic encephalopathy: a critical current review [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(Suppl 1): 135-147.
- [2] 高利民, 冯义朝, 王 恬, 等. 肝性脑病发病机制的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2010, 30(2): 65-67.
- [3] 朱琼香, 李小丹. 左旋门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病临床疗效观察 [J]. 肝脏, 2015, 20(3): 238-241.
- [4] 张凌云, 王全楚. 肠-肝轴及其在肝损伤发病机制中的作用 [J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(4): 364-365.
- [5] 蒋伟伟, 刘玉兰. 肠道菌群与常见肝脏病 [J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(1): 5-6.
- [6] 王宪忠. 观察双歧杆菌四联活菌联合乳果糖治疗肝性脑病控制血氨的临床疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(83): 90, 93.
- [7] 叶任高, 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 463.
- [8] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1884-1889.
- [9] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年, 重庆) [J]. 中华消化杂志, 2013, 33(9): 581-592.
- [10] 徐葆元. 肝性脑病的研究进展 [J]. 重庆医学, 1992(2): 84-85.
- [11] 郭力红, 冯彦平, 段 卫. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病临床观察 [J]. 中华实用医药杂志, 2012, 7(23): 182-183.
- [12] 王伟芳. 益生菌改善肝硬化患者肠道菌群、肠道屏障功能及肝脏功能的研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2015.
- [13] 颜文娟. 门冬氨酸鸟氨酸联合双歧杆菌三联活菌对亚临床肝性脑病的疗效观察 [J]. 临床消化病杂志, 2015, 27(5): 295-297.
- [14] 钱见楚, 吴一鸣. 门冬氨酸鸟氨酸联合双歧三联活菌胶囊对亚临床肝性脑病患者内毒素血症及肠道微生态的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(6): 700-703.
- [15] 夏晨梅, 张顺财. 内毒素血症致肝脏损伤 [J]. 肝脏, 2008, 13(2): 162-163.
- [16] 尹纪红, 赵远红. 内毒素血症与肝脏疾病相关临床与实验研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2013, 36(5): 359-362.