

2684 - 2686.

- [7] 刘晓,于舒飞,肖泽芬,等.食管腔内超声参与的非手术食管癌临床分期与预后的相关性研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2014,23(2):117-122.
- [8] Liao WC, Chen PH, Hou MC, et al. Endoscopic ultrasonography assessment of para-esophageal varices predicts efficacy of propranolol in preventing recurrence of esophageal varices[J]. J Gastroenterol, 2015, 50(3):342-349.
- [9] 孙虎.增强 CT 联合超声内镜在食管癌术前分期的价值[J].河北医学,2015,21(5):826-829.
- [10] Thompson WM. Esophageal carcinoma[J]. Abdom Imaging, 2014, 22(2):138-142.
- [11] Hikichi T, Obara K, Nakamura S, et al. Potential application of interventional endoscopic ultrasonography for the treatment of esophageal

and gastric varices[J]. Dig Endosc, 2015, 27 Suppl 1:17-22.

- [12] 谢军.超声胃镜在胃癌术前检查中的应用价值[J].中国医药导报,2014,11(1):90-93.
- [13] Furuhashi A, Minamiguchi S, Mikami Y, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasm with expansile invasive carcinoma of the pancreas diagnosed by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: A case report[J]. Diagn Cytopathol, 2014, 42(4):314-320.
- [14] 秦晶,邱智辉,杨丹玲,等.超声内镜指导食管静脉曲张序贯治疗的临床意义[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(12):1429-1432.
- [15] He LJ, Shan HB, Luo GY, et al. Endoscopic ultrasonography for staging of T1a and T1b esophageal squamous cell carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(5):1340-1347.

收稿日期:2016-09-19 编辑:王国品

· 临床研究 ·

乳果糖联合微生态制剂预防上消化道出血后肝性脑病的疗效观察

张卉, 杨德生, 马许辉, 索智敏

河南大学淮河医院消化内科, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 探讨乳果糖联合微生态制剂预防肝硬化上消化道出血后肝性脑病(HE)的疗效。**方法** 2012年1月至2016年1月住院的102例确诊肝硬化合并上消化道出血的患者,随机分为3组,包括乳果糖联合微生态制剂组(A组)、乳果糖组(B组)、对照组(C组),每组各34例。对照组采用常规综合治疗,乳果糖组在常规综合治疗的基础上加用乳果糖口服,乳果糖联合微生态制剂组在常规治疗的基础上加用乳果糖及微生态制剂。4周后观察三组HE的患病率及血氨水平。**结果** 治疗后三组间HE发生率按C组(58.1%)、B组(26.7%)、A组(12.5%)组的顺序依次降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),以A组最低且无昏睡期及昏迷期患者。三组间血氨水平按C组(48.20 ± 1.53) $\mu\text{mol/L}$ 、B组(44.10 ± 1.22) $\mu\text{mol/L}$ 、A组(33.18 ± 3.32) $\mu\text{mol/L}$ 的顺序依次降低($P < 0.01$),以A组最低。**结论** 乳果糖联合微生态制剂能预防HE的发生,两者联合应用优于单用乳果糖。

关键词: 肝性脑病; 上消化道出血; 乳果糖; 微生态制剂; 肝硬化; 血氨

中图分类号: R 575.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)01-0099-03

肝性脑病(Hepatic encephalopathy, HE)是一种由急、慢性肝功能严重障碍或各种门-体分流异常所致的,以代谢紊乱为基础的、轻重程度不同的神经精神异常综合征。HE的发生严重影响肝硬化患者的生活质量及死亡率。血氨增高学说仍是肝硬化患者并发HE发病机制的关键因素^[1]。消化道出血后,肠内蛋白经细菌分解产氨增多,因此预防血氨增高是预防HE的重要措施之一。乳果糖用于预防HE的报道已

屡见不鲜,而微生态制剂对预防HE的相关报道尚少。有研究表明益生菌对HE患者肠道菌群的调整是通过降低血氨来完成的^[2]。因此本研究着重观察微生态制剂联合乳果糖对肝硬化合并上消化道出血患者预防HE的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取河南大学淮河医院消化内科2012年1月至2016年1月住院的肝硬化合并消化道出血患者总计102例。其中男性55例,女性47例,年龄16~64(44.6 ± 11.2)岁,病程2~10年。全部患者临床症状及影像学检查均符合肝硬化诊断指

标^[3]。其中肝炎后肝硬化 55 例,自身免疫性肝炎 21 例,药物性肝炎 18 例,原因不明肝硬化 8 例。上消化道出血主要原因:食道静脉曲张破裂出血 38 例,胃底静脉曲张破裂出血 32 例,门脉高压性胃病出血 12 例,消化性溃疡出血 9 例,急性胃黏膜病变 9 例,十二指肠静脉曲张出血 2 例。

1.2 排除标准 实验开始 4 周前接受过乳果糖及抗生素治疗,服用过阿片类药物或酒精中毒者,妊娠及哺乳期妇女,有持续感染,电解质异常(血钠 < 130 或 > 150 mmol/L,血钾 < 3.0 或 > 5.5 mmol/L),有严重心、脑、肺、肾病变者。经数字连接实验(NCT-A)、数字符号实验(DST)同时阳性者。

1.3 治疗药物 乳果糖(北京韩美制药公司生产)。双歧杆菌三联活菌(双歧杆菌、嗜酸乳酸杆菌、粪链球菌)商品名贝飞达(晋城海斯制药有限公司)。

1.4 分组及给药方法 将 102 例患者随机分为 3 组,即乳果糖联合微生态制剂治疗组、乳果糖组、对照组。每组 34 例。其中乳果糖联合微生态制剂组(A 组)男 18 例,女 16 例,年龄 17 ~ 63(45.2 ± 10.2)岁,病程 2 ~ 10(5.8 ± 1.7)年;乳果糖组(B 组)男 19 例,女 15 例,年龄 16 ~ 64(44.2 ± 11.8)岁,病程 3 ~ 10(6.2 ± 1.1)年;对照组(C 组)男 18 例,女 16 例,年龄 18 ~ 63(44.8 ± 11.2)岁,病程 3 ~ 9(5.2 ± 1.9)年。三组患者在性别、年龄、病程等方面无统计学差异(P 均 > 0.05)。对照组患者均接受常规治疗,包括内镜下及药物止血、抑酸、保肝、纠正水电解质平衡、利尿、预防感染。乳果糖组在对照组相同常规治疗基础上加用乳果糖 30 ~ 60 ml/d,剂量分 3 次给予,保持大便为每天 2 ~ 3 次软便;乳果糖联合微生态制剂组在乳果糖组基础上(常规治疗 + 乳果糖治疗)加用双歧杆菌三联活菌 420 mg,2 次/d。总疗程 4 周。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 NCT-A 要求患者将随机排列的 1 ~ 25 数字按顺序连接起来,若连接过程中出现错误,要立即纠正并从纠正处继续下去。记录所需的时间,包括纠正错误的时间。异常值(均值 + 2 倍标准差)。

1.5.2 DST 数字 1 ~ 9 以每个数字相对应的符号所组成,要求患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。异常值(均值 + 2 倍标准差)。

1.5.3 观察指标 三组分别于治疗前 1 天和疗程结束后 1 天检查 NCT-A、DST 及检测血氨水平;并记录 4 周内三组患者发生 HE 的例数。HE 的诊断标准依据 2013 年(重庆)中国肝性脑病诊治共识意见,NCT-A、DST 同时阳性为轻微 HE,有明显 HE 症状患者根

据 HE West-Haven 分级标准进行分级。

1.6 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用重复测量方差分析;计数资料采用行 × 列表 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 研究结束时,乳果糖联合微生态制剂组(A 组)研究完成率 94.1% (32/34),乳果糖组(B 组)88.2% (30/34),对照组(C 组)91.2% (31/34),三组研究完成率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 治疗后三组 HE 发生情况 三组 HE 发生率按 C、B、A 组顺序依次降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),以 A 组最低,且无昏睡期及昏迷期患者。见表 1。

2.3 三组治疗前后血氨水平变化 血氨水平治疗前三组差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗结束后各组均较治疗前明显下降(P 均 < 0.01),且三组间按 C、B、A 组顺序依次降低($P < 0.01$),以 A 组最低。见表 2。

表 1 三组患者 HE 发生情况比较 (例)

组别	例数	HE 分期				合计 [例(%)]
		前驱期	昏迷前期	昏睡期	昏迷期	
A 组	32	3	1	0	0	4(12.5)
B 组	30	4	2	1	1	8(26.7)
C 组	31	5	6	5	3	18(58.1)
P 值						< 0.01

表 2 三组患者治疗前后血氨水平比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	P 值
A 组	32	65.27 ± 2.54	33.18 ± 3.32	< 0.01
B 组	30	64.87 ± 1.77	44.10 ± 1.22	< 0.01
C 组	31	66.17 ± 2.61	48.20 ± 1.53	< 0.01
P 值		> 0.05	< 0.01	

3 讨论

HE 是肝硬化失代偿期患者的常见并发症,也是肝硬化导致死亡的主要原因之一。HE 的发病机制有多种学说,其中氨中毒学说最为学者们所接受^[4-5]。肝硬化合并 HE 常有明显诱因存在,而上消化道出血是最常见的诱因^[6]。失血致肾前性氮质血症,肠道积血经细菌分解产氨增多均使血氨升高。有研究显示,肝病患者因为胃肠道蠕动减慢、肠道清除能力下降,肠道水肿、瘀血、缺氧、缺血导致不同程度的菌群失调,主要表现为肠道专性厌氧菌如类杆菌、消化链球菌、双歧杆菌等下降明显,而兼性厌氧菌和

需氧菌如大肠杆菌、肠球菌、酵母菌上升,菌群比例失调。肠道专性厌氧菌主要是靠肠道定植抗力来抑制肠道潜在致病菌的过度繁殖、粘附在肠上皮细胞上。贝飞达主要成分为双歧杆菌、嗜酸乳酸杆菌、粪链球菌,进入人体后使得肝硬化合并消化道出血患者的血氨下降,使预防 HE 发生成为可能。

国内有研究显示乳果糖可以酸化肠道,产生渗透性缓泻,增加结肠蠕动,促进肠内积血排除,减少氨的吸收^[7-8]。更有研究显示乳果糖为人工合成含酮双糖,由于人类小肠中无乳果糖酶,故口服后不被消化,也很少吸收。进入结肠后,被乳酸菌和双歧杆菌分解为醋酸和乳酸,降低肠内 pH 值,使肠道内的氨形成铵离子,减少氨的扩散和吸收^[9-10]。同时乳果糖是一种益生元,可促进肠道有益菌生长。Shukla 等^[11]的一项 meta 分析中指出,益生元、益生菌均能改善轻微 HE 的神经心理状态,同时作者发现益生菌能更好的被患者所耐受。Holte 等^[12]的一项 meta 分析中指出,益生菌可降低 HE 患者的血氨水平,作用与乳果糖相当,但是否能改善临床结果和预后尚无肯定意见。结合肝硬化消化道出血后出现 HE 的发病机制及国内外对乳果糖及微生态制剂治疗 HE 的研究,使得乳果糖和微生态制剂对肝硬化上消化道出血后预防 HE 的发生成为可能。

本研究结果发现乳果糖联合微生态制剂治疗肝硬化上消化道出血患者,能明显降低血氨水平,从而降低 HE 的发生率。并且乳果糖联合微生态制剂组及乳果糖组均能降低 HE 发生率,且联合组更低于乳果糖组,提示两种制剂联合应用效果优于单用乳果糖。可能与乳果糖提高益生菌在结肠中的作用有关,但具体机制尚待研究。因此对肝硬化合并上消化道出血患者,在保肝、止血、预防感染等常规治疗基础上,早期加用乳果糖联合微生态制剂口服,能有效预防 HE 的发生。并且乳果糖及微生态制剂价格低廉,无明显不良反应,长期应用安全性高,临床依从性好。不足的是乳果糖和微生态制剂在短期预防 HE 治疗上有效,如果延长随访时间,换用不同微生态剂型及剂量,是否能得到同样的结论尚无证据,因此需要进

一步扩大样本量进行精心设计研究。

参考文献

- [1] Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92(3):321-331.
- [2] Mcgee RG, Bakens A, Wiley K, et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 129(11):320-324.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学会和肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6):324-329.
- [4] Wunsch E, Szymanik B, Post M, et al. Minimal hepatic encephalopathy does not impair health-related quality of life in patients with cirrhosis: a prospective study[J]. Liver Int, 2011, 31(7):980-984.
- [5] Les I, Doval E, García-Martínez R, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(6):1081-1088.
- [6] 王宇, 朴云峰, 许贤姬. 肝硬化合并肝性脑病 74 例回顾分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(3):166-167.
- [7] Luo M, Li L, Lu CZ, et al. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(12):1250-1257.
- [8] Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(8):725-732.
- [9] Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(7):1043-1050.
- [10] Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, et al. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(8):1329-1335.
- [11] Shukla S, Shukla A, Mehboob S, et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(6):662-671.
- [12] Holte K, Krag A, Gluud LL. Systematic review and meta-analysis of randomized trials on probiotics for hepatic encephalopathy[J]. Hepatol Res, 2012, 42(10):1008-1015.

收稿日期:2016-09-02 修回日期:2016-10-03 编辑:王国品