

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2015.04.13

肝康Ⅱ号联合乳果糖保留灌肠治疗乙肝相关性 肝衰竭肠源性内毒素血症

占国清, 谭华炳, 刘翔, 李儒贵

(湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科,湖北 十堰 442000)

摘要:[目的]观察肝康Ⅱ号联合乳果糖保留灌肠治疗乙肝相关性肝衰竭肠源性内毒素血症(IETM)的疗效。[方法]将 72 例乙肝相关性肝衰竭患者随机分为观察组(40 例)和对照组(32 例)。2 组均给予内科综合治疗,观察组在此基础上加用中药汤剂肝康Ⅱ号和乳果糖保留灌肠,1 次/d,共 3 周,比较 2 组治疗后血清总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、内毒素(ET)水平、并发症及治疗 3 个月后病死率。[结果]治疗后与对照组比较,观察组血清 TBil、ET 明显降低,PTA 明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);观察组有效率(72.5%)高于对照组(46.9%)($P<0.05$);其肝性脑病(HE)、自发性细菌性腹膜炎(SBP)发生率分别为 10.0% 和 25.0%,低于对照组 40.6% 和 59.4%($P<0.01$),但 2 组其他并发症和病死率比较,差异无统计学意义。[结论]肝康Ⅱ号联合乳果糖保留灌肠治疗乙肝相关性肝衰竭,可降低患者血清 ET 水平,改善肝功能和凝血功能,降低并发症发生率和病死率,疗效显著。

关键词:肝炎病毒,乙型;肝功能衰竭;肝康Ⅱ号;乳果糖;内毒素血症

中图分类号:R575.1

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2015)04-0270-07

The effect observation of Gankang Ⅱ combined with lactulose in treating intestinal endotoxemia in patients with HBV-related liver failure

ZHAN Guo-qing, TAN Hua-bing, LIU Xiang, LI Ru-gui

(Department of Infectious Disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

Corresponding author: ZHAN Guo-qing, E-mail: syrmhospital@aliyun.com

Abstract:[Objective]To observe the clinical efficacy of Gankang Ⅱ combined with lactulose in treating intestinal endotoxemia(IETM)in patients with HBV-related liver failure. [Methods]Seventy-two patients with HBV-related liver failure were randomly divided into observation group(40 cases)and control group(32 cases). The two groups received conventional treatment,the observation group were given Gankang Ⅱ and lactulose decoction enema on the basis of conventional treatment,one daily for three weeks. After treatment,the levels of serum TBil,ALB,prothrombin active(PTA)and endotoxin(ET),complications and fatality rates after 3 months of the two groups were compared respectively. [Results]Compared with the control group,the serum TBil,ET in observation group reduced obviously,PTA elevated obviously($P<0.05$ or $P<0.01$). Efficiency of observation group was 72.5%,which was significantly higher than 46.9% of control group($P<0.05$). The incidence rates of hepatic encephalopathy(HE)and spontaneous bacterial peritonitis(SBP)in observation group were 10.0% and 25.0%,which were lower than those in control group(40.6% and 59.4%)($P<0.01$). There were no significant difference in other complications and the mortality rate between the two groups. [Conclusion]Gankang Ⅱ combined with lactulose can decrease serum endotoxin level,improve liver function and coagulation function,and reduce complications and fatality rate in the treatment of HBV-related liver failure.

Key words: Hepatitis B virus;liver failure;Gankang Ⅱ;lactulose;endotoxin

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群,为临床上的急危重症,病情发展迅速,病死率高达 60%~80%^[1]。肝脏是体内清除内毒素(endotoxin,ET)和解毒的主要脏器,也是遭受 ET 攻击的首要器官。近年来,内毒素血症(endotoxemia,ETM)在肝衰竭发展中的重要作用被日益重视,其直接来源于肠源性 ET^[2-3]。本文通过中药汤剂肝康Ⅱ号联合乳果糖保留灌肠治疗乙肝相关性肝衰竭肠源性 ETM 40 例,取得较好效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 1 月~2013 年 12 月我科收治的乙肝相关性肝衰竭患者 72 例,男 60 例,女 12 例;年龄 23~75 岁,平均(36.5±11.3)岁,符合 2006 年中华医学会感染病学分会及肝病学会联合制定的《肝衰竭诊疗指南》诊断标准^[4]。排除其他原因引起的肝衰竭,合并肝癌或其他恶性肿瘤肝转移,既往有肾功能不全、心肺功能不全、预防性使用抗菌药物及 2 周内使用通便剂、微生态制剂而影响血浆内毒素者。所有患者均有不同程度腹胀,大便次数多,排便坠胀感,其中顽固性腹胀 42 例。患者被随机分为观察组 40 例和对照组 32 例。考虑医学实验伦理因素,可允许对照组患者转为观察组。2 组患者性别、年龄、病程及病重程度等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

2 组患者入院后均给予传统内科综合治疗,包括卧床休息,补充足够能量和维生素,静脉滴注复方甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽、门冬氨酸钾镁、促肝细胞生长素、丁二磺酸腺苷蛋氨酸或苦黄注射液等保肝退黄,补充血浆、白蛋白,纠正电解质紊乱及防治并发症(包括感染、肝性脑病、出血等),符合抗病毒指征者上加用拉米夫定、或替比夫定、或恩替卡韦抗病毒治疗。观察组在此治疗基础上加用中药汤剂肝康Ⅱ号及乳果糖保留灌肠。肝康Ⅱ号由赤芍 60

g、丹参 30 g、郁金 20 g、葛根 30 g、全瓜蒌 30 g、三棱 20 g、莪术 20 g、红花 20 g、炙黄芪 20 g、生大黄 10 g、重楼 10 g 组成,每日上午 1 剂,水煎浓缩去渣取 150 ml,药液温度 37℃ 左右保留灌肠;同时配合乳果糖 100 ml,每日下午 1 次保留灌肠。灌肠结束嘱患者右侧卧位休息并控制排便,使中药或乳果糖在结肠内保留 1 h,以促进药物吸收。治疗 3 周后观察疗效。

1.3 观察项目

观察患者治疗前后血清总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、血清 ET 水平,并发症发生率及治疗 3 个月后生存率。采用日立 7600 全自动生化分析仪及其配套试剂检测肝功能,采用 ACL7000 及其配套试剂检测凝血功能;采用改良偶氮基质显色法鲎试剂盒(上海伊华医学科技有限公司)检测血清 ET 定量。

1.4 疗效判定标准

显效:临床症状明显改善,肝性脑病(HE)、自发性细菌性腹膜炎(SBP)、顽固性腹胀等并发症消失,TBil 较原水平下降≥40%,PTA≥60%,血清 ET 较原水平下降≥80%;有效:临床症状有所改善,HE、SBP、顽固性腹胀等并发症减轻或基本消失,TBil 较原水平下降≥25%,PTA≥40%,血清 ET 较原水平下降≥50%;无效:临床症状无改善,HE 等并发症改善不明显,病情加重、死亡或自动出院。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后肝功能、凝血功能及血清 ET 水平检测

治疗后与对照组比较,观察组血清 TBil、ET 明显降低,PTA 明显升高(*P*<0.05 或 *P*<0.01),而 ALB 差异无统计学意义,见表 1。

2.2 整体疗效情况

观察组有效率(72.5%)高于对照组(50.0%),差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 1 2 组患者治疗前后血清 TBil、ALB、PTA 及 ET 水平的比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	TBil/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	PTA/%	ET/($\text{EU} \cdot \text{ml}^{-1}$)
观察组	40	治疗前	376.8±209.3	30.2±4.3	29.4±3.8	1.3±0.8
		治疗后	235.6±130.5 ¹⁾	33.0±4.7	45.3±5.6 ²⁾	0.6±0.4 ²⁾
对照组	32	治疗前	365.6±196.5	31.0±4.5	30.1±4.1	1.2±0.7
		治疗后	306.2±140.3	32.4±4.8	38.2±5.0	1.0±0.6

与对照组比较,¹⁾*P*<0.05、²⁾*P*<0.01。

2.3 并发症及预后比较

2 组肝性脑病(HE)、自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)发生率差异有统计学意义($P<0.01$),其他并发症和治疗后 3 个月病死率差异无统计学意义,见表 3。

表 2 2 组患者整体疗效的比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	有效率/%
观察组	40	8(20.0)	21(52.5)	11(27.5)	72.5 ¹⁾
对照组	32	4(12.5)	11(34.3)	17(53.1)	46.9

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表 3 2 组发生其他并发症及预后的比较 例(%)

组别	例数	HE	HRS	消化道出血	电解质紊乱	SBP	病死率/%
观察组	40	4(10.0) ¹⁾	2(5.0)	5(12.5)	15(37.5)	10(25.0) ¹⁾	37.5
对照组	32	13(40.6)	7(21.9)	9(28.1)	13(40.6)	19(59.4)	59.4

与对照组比较,¹⁾ $P<0.01$ 。

3 讨论

肝衰竭的发病特点为短期内大块肝细胞坏死,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,其发病机制复杂,而乙型病毒性肝炎是我国肝衰竭的常见病因。近年来 ET、肿瘤坏死因子(TNF),干扰素(IFN),白细胞介素(IL)-1、2、6,氧自由基等细胞因子及肝脏网状内皮系统在肝衰竭发病机制中的作用被日益重视^[5-6]。肝脏是体内清除 ET 和解毒的主要脏器。肝衰竭或(和)肝硬化时,ET 经门静脉进入肝脏后不能被清除而进人体循环,形成肠源性 ETM。ET 与巨噬细胞接触后诱生释放包括 TNF、IFN、IL、白细胞致热原等多种炎症介质,在 HBV 及机体免疫应答引起肝损伤的基础上,对机体造成“二次打击”,造成肝细胞大面积坏死。随着肝脏损害的加重,其灭活 ET 能力逐渐减退。ETM 发生率逐渐上升,临床观察肝衰竭患者出现 ETM 发生率高达 93.3%~100%^[6-7]。ETM 与肝损害互为因果,加重肝细胞坏死,促进腹水、肾衰竭、肝性脑病、出血等并发症发生,最终引起多器官功能衰竭^[8]。因此,ET 对肝衰竭患者病情的发展及预后产生重要影响。

ETM 临床特点之一是午后低热,与中医学辨证的热毒证基本一致。中医学认为“热由毒生,变由毒起”,由于热毒内盛、气阴两虚,毒邪和瘀血搏结,日久瘀而化热所致,即“血滞成瘀,瘀血内郁而化热”^[9]。因此,ETM 的基本病机是“热毒内盛、瘀血阻滞、气阴两虚”,清热解毒、活血化瘀、益气养阴是 ETM 的根本治法^[10]。肝康Ⅱ号是我科多年的经验方,已证实在慢性重型肝炎患者护肝、降黄方面有好的疗效^[11]。方中赤芍、丹参凉血活血,祛瘀退黄;生大黄清热解毒,祛瘀通腑;重楼清热解毒作用颇佳;葛根鼓舞胃气,醒脾健脾,利胆退黄优于栀子、茵陈;全瓜蒌理气化痰,开启上焦,配合凉血药物易消

退黄疸;三棱、莪术、红花活血化瘀;合用郁金、黄芪补气、行气、摄血,可防止破瘀过甚而伤血。全方寒热并用,升降并调,无诱发出血、溶血之虑,正切肝衰竭内毒素血症“湿热瘀毒”胶结的病机。现代药理研究提示方中多味中药具有拮抗 ET 的作用。丹参、赤芍活血祛瘀,能保护毛细胆管、促进胆汁分泌,可不同程度地抑制 ET 炎症过程中的炎症因子变化及巨噬细胞的过度活化增殖^[7,12];生大黄泻下通便,其有效成分蒽醌甙可扩张胆管,增加胆汁分泌,抑制细菌易位,清除氧自由基及 ETM^[13];黄芪在抑制大鼠肝纤维化过程中,可降低血浆 ET、血清 ALT 及肝组织 MDA 等水平^[14]。乳果糖是一种不被胃肠黏膜双糖酶分解的人工合成的双糖,乳果糖灌肠酸化肠道,调节肠道菌群,抑制嗜碱性有害菌群繁殖,减少肠道 ET 产生。同时乳果糖作为一种轻泻剂可增加肠蠕动,排出肠道内腐败物质,减少 ET、氨类及硫化氢、硫醇等有害物质进入血循环,达到防治 ETM、HE 的目的。

肝衰竭患者厌食、恶心、呕吐等消化道症状明显,进食状况差,口服药物困难。中药保留灌肠利用结肠黏膜能吸收药物的生物膜特性,使中药汤剂从肠黏膜吸收至血液,不仅保证中药药效的充分发挥,而且减少口服给药所引起的胃肠道反应^[6]。本研究显示,观察组能有效地减少肠道 ET 的生成与吸收,减轻患者的 ETM,从而改善患者肝功能和凝血功能,降低并发症 HE、SBP 并发症发生率,疗效明显优于对照组。虽然观察组在其他并发症如 HRS、消化道出血等发生率及病死率也低于对照组,但 2 组间差异无统计学意义,其原因可能与样本例数偏少有关,今后有必要增大病例数以进一步观察。该治疗简便易用,未发现相关不良反应,值得临床借鉴。

(下转第 275 页)

合熊去氧胆酸钠可改善患者消化系统胃、肠道消化功能,降低胃食管反流的发生率,熊去氧胆酸通过改变胆汁的主要成分,降低胆汁反流对胃黏膜、食管黏膜的损伤,从而达到治疗胆汁反流性胃炎的作用^[12-14]。

综上所述,熊去氧胆酸钠联合治疗胆汁反流性胃炎的临床效果较传统治疗方案显著提升疗效,可有效缓解反流性胃炎的临床症状并降低反流次数、时间,值得临床推广。

参考文献

[1] 卢华君,赵忠艳,李云芳,等.熊去氧胆酸治疗儿童胆汁反流性胃炎的疗效及安全性研究[J].现代实用医学,2011,23(2):192-194.

[2] 何 慧,王 伟,彭卓崙.加味柴芍六君颗粒对原发性胆汁反流性胃炎的疗效及24 h胃内胆红素的影响[J].广东医学,2013,34(21):3332-3334.

[3] 吴艳梅.多潘立酮对胆汁反流性胃炎的疗效及胃内24 h胆汁的影响[J].当代医学,2013,19(33):107-107.

[4] 李 莉,吕春艳,徐梅梅,等.胆汁反流性胃炎相关问题研究现状[J].中国误诊学杂志,2012,12(17):4540-4541.

[5] 张建昌.胆汁反流性胃炎的临床疗效研究[J].中国医

药指南,2012,10(8):177-177.

[6] 胡敏霞,周君丰.胆汁反流性胃炎的病因分析[J].当代医学,2011,17(1):91-91.

[7] 刘翠妮,张瑞芝.多潘立酮与铝碳酸镁联合治疗胆汁反流性胃炎48例[J].中国老年学杂志,2011,31(22):4476-4478.

[8] 杨晓丽,刘金学.23例胆汁反流性胃炎病因分析[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(16):99-100.

[9] 阮 勇,何建红.胆汁反流性胃炎中医治疗及实验研究进展[J].广西中医学院学报,2010,13(2):76-78.

[10] 戚士祥,赵宗豪.胆汁反流性胃炎的相关致病因素分析[J].中国现代药物应用,2010,4(23):35-36.

[11] 罗中宁.熊去氧胆酸治疗胆汁反流性胃炎的临床疗效研究[J].中国医药指南,2014,12(11):137-138.

[12] 张勤生.胆汁反流性胃炎的临床研究[J].中外医疗,2012,31(23):80-81.

[13] 韩元才.熊去氧胆酸治疗胆汁反流性胃炎108例临床分析[J].中国当代医药,2012,19(5):71-71.

[14] CHIBALIN A V, YU M, RYDER J W, et al. To observe the curative effect of ursodeoxycholic acid combined treatment of primary bile reflux gastritis[J]. Chinese Journal of General Practice, 2011, 9:751-752.

(上接第 272 页)

参考文献

[1] 谢冬梅,杨壮智.中药灌肠治疗肝衰竭的研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2010,20(7):456-458.

[2] 李 筠.内毒素在肝衰竭形成中的作用及中医药治疗[J].传染病信息,2010,23(5):260-262.

[3] DING L A, LI J S, LI Y S, et al. Intestinal barrier damage caused by trauma and lipopolysaccharide[J]. World J Gastroenteml, 2004, 10:2373-2378.

[4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝组学.肝衰竭诊疗指南[J].中华肝病杂志,2006,14(9):643-646.

[5] 陆宇红,蒋亦明,孙 彤,等.肝衰竭内毒素血症的中医辨治探析[J].中国中医急症,2013,22(7):1149-1150.

[6] 祖红梅,赵鹏飞.自制中药汤剂联合乳果糖保留灌肠治疗肝衰竭肠源性内毒素血症临床观察[J].山东医药,2013,53(31):72-73.

[7] 朱浩然,顾尔莉.中西医结合治疗重症肝炎内毒素血症临床观察[J].北京中医药,2010,29(12):931-

932.

[8] HAN D W. Intestinal endotoxemia as a pathogengtic mechanism in liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8:961-965.

[9] 汪承柏.重视慢性肝炎内毒素血症的防治[J].中西医结合肝病杂志,2001,11(4):193-193.

[10] 孟惠茹,韩惠芬,李雪梅.内毒素血症病机及中西医结合治疗研究进展[J].中国药业,2010,19(24):84-85.

[11] 邓文钦,李金科,李 红,等.肝康Ⅱ号联合促肝细胞生长素治疗慢性重型肝炎的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2003,23(5):392-393.

[12] 张 萃.丹参酮Ⅱ等活血化瘀类中药抗内毒素作用的筛选[J].山西医科大学学报,2010,41(7):621-623.

[13] 占国清,邓文钦,李金科,等.肝康Ⅱ号抗肝纤维化的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2005,25(增刊):63-66.

[14] 王登妮,徐军全,宋维芳,等.黄芪对肝纤维化的防治作用[J].中国医药导报,2010,7(9):15-17.