

# 乳果糖溶液在改善肝癌患者动脉栓塞治疗后腹部和肝性脑病症状中的作用

卢伟, 李彦豪, 何晓峰, 陈勇, 贺祥

卢伟, 李彦豪, 何晓峰, 陈勇, 中国人民解放军第一军医大学南方医院介入治疗科 广东省广州市 510515  
贺祥, 河南大学淮河医院放射科 河南省开封市 475000  
卢伟, 男, 1967-02-02 生, 江西省波阳县人, 汉族. 2002 年第一军医大学博士毕业, 主治医师, 讲师, 主要从事肿瘤和血管的介入诊疗研究.  
广东省科技攻关课题, No. 2KB0461S  
项目负责人: 李彦豪, 510515, 广东省广州市, 中国人民解放军第一军医大学附属南方医院介入治疗科. liyanhao@fimmu.com  
电话: 020-61642084 传真: 020-61642082  
收稿日期: 2003-06-27 接受日期: 2003-08-16

## Effect of lactulose on alleviating abdominal symptoms and encephalopathy after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma

Wei Lu, Yan-Hao Li, Xiao-Feng He, Yong Chen, Xiang He

Wei Lu, Yan-Hao Li, Xiao-Feng He, Yong Chen, Department of Interventional Radiology, Nanfang Hospital, First Military Medical University of PLA, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China  
Xiang He, Department of Radiology, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China  
Supported by Science and Technique Program of Guangdong Province, No. 2KB0461S  
Correspondence to: Dr. Yan-Hao Li, Department of Interventional Radiology, Nanfang hospital, First Military Medical University of PLA, Guangzhou 510515, China. liyanhao@fimmu.com  
Received: 2003-06-27 Accepted: 2003-08-16

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of lactulose on alleviating abdominal symptoms and encephalopathy after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC).

**METHODS:** One hundred patients with HCC who were treated with TACE were divided into two groups. Patients in group A received oral lactulose (15-30 ml, 3 times/d) after TACE. No lactulose was prescribed in group B. The times of bowel movement per day, the degree of abdominal distension and vomiting in the two groups were compared. The changes of liver and renal function were evaluated with total bilirubin levels (TBIL), albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT) and blood urea nitrogen (BUN) before and after TACE. The prevalence of encephalopathy and blood ammonia levels in the two groups was also compared.

**RESULTS:** The mean times of bowel movement per day in the two groups were  $1.86 \pm 0.83$  and  $0.48 \pm 0.41$ , respectively, with a statistical difference ( $U = 309.00$ ,  $P < 0.0001$ ). The degree of abdominal distension and vomiting was minimal in group A than that in group B ( $\chi^2 = 7.860$ ,  $P = 0.02$ ). Although there was no significantly difference in serum TBIL, ALB, ALT, and BUN between the two groups, the blood ammonia levels in group A were significantly lower than

that in group B ( $t = 3.091$ ,  $P = 0.003$ ). The prevalence of encephalopathy in group B was higher than that in group A ( $\chi^2 = 6.947$ ,  $P = 0.038$ ).

**CONCLUSION:** Oral lactulose exerts prokinetic effect on gastrointestinal tract. It can relieve the symptoms of abdominal distension and vomiting after TACE and help prevent the happening of encephalopathy.

Lu W, Li YH, He XF, Chen Y, He X. Effect of lactulose on alleviating abdominal symptoms and encephalopathy after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(3):567-569

## 摘要

**目的:** 探讨TACE后使用乳果糖溶液在改善患者腹部症状以及肝性脑病的作用.

**方法:** 100例原发性肝癌患者随机分组行经导管肝动脉化疗栓塞术, A组( $n=50$ )术后给予杜秘克乳果糖溶液15-30 mL, 3次/d, B组( $n=50$ )不服用乳果糖. 治疗后分别观察患者每日大便次数、腹胀、呕吐情况、TACE前后肝肾功能(包括TBIL, ALT, ALB, BUN)和血氨的变化情况以及两组出现肝性脑病的情况.

**结果:** A、B两组平均大便次数分别为  $1.86 \pm 0.83$  次/d 和  $0.48 \pm 0.41$  次/d, 差异有显著性意义( $U = 309.00$ ,  $P < 0.0001$ ). 腹胀和呕吐方面, A组显著好于B组( $\chi^2 = 7.860$ ,  $P = 0.02$ ). 虽然两组治疗前后TBIL, ALT, ALB, BUN均没有显著差异( $t$ 均 $< 1.660$ ,  $P > 0.05$ ), 但是A组血氨显著低于B组( $t = 3.091$ ,  $P = 0.003$ ). B组肝性脑病发生率显著高于A组( $\chi^2 = 6.947$ ,  $P = 0.038$ ).

**结论:** 肝癌TACE术后服用乳果糖可以促进肠道功能, 改善腹胀和呕吐情况. 同时可以预防肝性脑病的发生.

卢伟, 李彦豪, 何晓峰, 陈勇, 贺祥. 乳果糖溶液在改善肝癌患者动脉栓塞治疗后腹部和肝性脑病症状中的作用. 世界华人消化杂志 2004;12(3):567-569  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/567.asp>

## 0 引言

经导管肝动脉栓塞化疗术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)是不适于手术治疗肝细胞癌患者的首选方法<sup>[1-3]</sup>. 但是多数患者术后出现腹胀、食欲不振、便秘等症状<sup>[4-8]</sup>. 这些症状不但可以加重栓塞后综合征, 而且可以加重肝细胞的损伤、诱发肝昏迷的

可能, 因此术后改善肠道蠕动功能、保持肠道通畅不但有利于减轻患者的症状、改善患者的食欲, 还可以改善肝细胞营养、促进肝功能的恢复. 笔者探讨 TACE 后使用乳果糖溶液在改善患者腹部症状以及肝性脑病的作用.

## 1 材料和方法

1.1 材料 原发性肝癌患者 100 例, 男 90 例, 女 10 例, 平均年龄 50 (30-73) 岁. 均符合 1999 年在成都第四届全国肝癌会议通过的 HCC 诊断标准<sup>[9]</sup>. 其中病理学证实者 5 例, 其余均经临床、影像学检查(B 超、CT 或/和 MRI、肝动脉造影)以及实验室检查确诊. 随机分两组, 每组 50 例, 两组患者术前一般资料的比较详见表 1, 两组患者一般资料没有显著差异.

表 1 两组患者首次 TACE 治疗前一般资料的比较

项目	A 组 (n=50)	B 组 (n=50)
性别(男/女)	46/4	45/5
年龄(岁)	54.5 ± 9.4	53.6 ± 10.6
肿瘤大小(cm)	8.59 ± 2.22	8.42 ± 2.76
门脉癌栓(无/有)	41/9	40/10
腹水(无/有)	33/17	30/20
Child-Pugh 分级(例)		
(A/B/C)	44/5/1	42/7/1
谷丙转氨酶(U/L)	46 ± 28	55 ± 31
总胆红素(μmol/l)	16.89 ± 7.38	14.78 ± 6.83
白蛋白(g/l)	34.95 ± 4.82	35.52 ± 3.87

1.2 方法 所有患者均行超选择性肝动脉 TACE 治疗, 即将导管尽量超选择到肿瘤的供血动脉内注入碘油 - 化疗药物乳化剂, 并用明胶海绵颗粒和聚乙烯醇颗粒行供血动脉栓塞. 术后均常规给予对症、护肝、支持治疗. A 组(n=50)给予杜秘克乳果糖溶液(苏威制药厂提供)15-30 mL, 3 次/d. B 组(n=50)为不服用任何导泻药物的空白对照组. TACE 后 1-7 d 记录患者症状如每天排便次数、腹胀、呕吐情况, 同时比较术前和术后 5 d 肝肾功能(包括 TBIL, ALT, ALB, BUN)和血氨的变化情况. 比较两组 TACE 前和后患者术后出现肝性脑病情况. 采用如下标准评价腹胀和呕吐程度: 1 级: 没有明显腹胀和呕吐, 可以正常进食; 2 级: 轻度腹胀, 不伴或伴有轻度呕吐现象, 进食减少; 3 级: 中 - 重度腹胀, 伴有明显地呕吐, 不能进食. 肝性脑病程度分级按如下标准: (1)无任何肝性脑病症状和体征; (2)亚临床型肝性脑病: 表现为注意力下降, 认知力(心算能力)下降, 睡眠周期改变(日夜倒错); (3)临床型肝性脑病: 主要指肝昏迷前驱期和昏迷前期的症状, 包括, 淡漠少言, 嗜睡, 言语不清, 行为异常等. 少数可以出现定向力障碍, 扑翼样震颤, 脑电图异常, 昏睡和昏迷等.

## 2 结果

A 组平均每天大便为 1-4 (1.9 ± 0.8 次), B 组平均每日大便 0-2 (0.5 ± 0.4). 两组比较秩和检验  $U=309.00$ ,  $P<0.001$ . 两组腹胀和呕吐情况比较采用  $R \times C$  卡方检验,  $\chi^2=7.860$ ,  $P=0.02$ , 两组差异有显著性意义(表 2). 两组 TACE 后 TBIL 和 ALT 均明显升高(t 分别为 3.497 和 3.307,  $P$  均  $<0.001$ ), ALB 和 BUN 则变化不明显(t 值分别为 1.342 和 1.680,  $P>0.05$ ), 两组之间比较, 各项指标 TACE 前、后均没有显著差异(t 均  $<1.660$ ,  $P$  均  $>0.05$ , 表 3). A、B 两组 TACE 前基础血氨水平没有显著差异(t = 0.180,  $P=0.857$ ), TACE 前、后比较均有显著差异(t 分别为 3.837 和 6.000,  $P$  均  $<0.000$ ), TACE 后两组间比较有显著差异(t = 3.091,  $P=0.003$ , 表 4). 两组患者肝性脑病发生差异有显著性意义( $\chi^2=6.947$ ,  $P=0.038$ , 表 5). 两组中仅 B 组 1 例出现浅昏迷状态, 其余临床期肝性脑病均表现前驱期和昏迷前期的症状.

表 2 两组腹胀和呕吐情况比较

组别	腹胀、呕吐程度分级			合计
	1 级	2 级	3 级	
A	25	20	5	50
B	12	27	11	50

$\chi^2$  检验,  $\chi^2=7.860$ ,  $P=0.02$ .

表 3 两组患者 TACE 前后 TBIL、ALT、ALB、BUN 比较

分组	<i>n</i>		TBIL(mmol/L)	ALB(g/L)	ALT(nKa+/L)	BUN(mmol/L)
A 组	50	前	20.6 ± 8.4	34 ± 1	0.79 ± 0.32	4.9 ± 1.8
		后	37.3 ± 12.1 <sup>b</sup>	33 ± 2	1.64 ± 0.60 <sup>b</sup>	4.5 ± 2.2
B 组	50	前	21.8 ± 10.6	33 ± 2	0.66 ± 0.26	4.0 ± 1.7
		后	35.8 ± 15.8 <sup>b</sup>	32 ± 3	1.31 ± 0.43 <sup>b</sup>	4.2 ± 1.6

<sup>b</sup> $P<0.01$ , vs 前.

表 4 两组口服乳果糖治疗前后血氨的变化情况

组别	血氨(μmol/L)			
	治疗前	治疗后	t	P
A 组	73.7 ± 13.4	68.9 ± 10.0	3.837	0.000
B 组	74.1 ± 12.9	63.0 ± 9.2	6.000	0.000
t	0.180	3.091		
P	0.857	0.003		

表 5 两组患者 TACE 肝性脑病的发生情况

组别	肝性脑病			合计
	无	亚临床型肝性脑病	临床型肝性脑病	
A	42	7	1	50
B	34	10	6	50

$\chi^2$  检验,  $\chi^2=6.947$ ,  $P=0.038$ .

### 3 讨论

肝癌TACE后常出现便秘和腹胀. 主要原因有: (1)肝癌患者常伴有肝硬化、门脉高压, 胃肠道淤血, 加上患者发热使胃肠道淤血加重. (2)患者TACE后一般需卧床休息, 使肠蠕动减慢; (3)恶心、呕吐使患者进食减少, 造成便秘、腹胀、胃肠胀气等症状. 乳果糖在小肠内不被吸收和分解而完整到达大肠, 在那里被分解为短链脂肪酸(主要为乳酸、乙酸、丙酸), 从而降低了肠道pH值, 促进肠道的蠕动. 其次, 短链脂肪酸使肠道内渗透压升高, 从而明显减少结肠对水分的吸收, 使大便体积增大, 迅速排空. 此外, 乳果糖尚有调节肠道菌群的功能, 有资料显示乳果糖可以作为肠道有益菌-双歧杆菌的营养, 使其数量增长3个数量级(从 $10^9$ - $10^{12}$ ), 导致肠内容物增加. 本研究表明, 乳果糖组和安慰剂组比较, 前者患者每日大便次数显著多于后者, 在腹胀和呕吐的程度方面, 前者亦显著好于后者. 说明乳果糖有利于改善肝癌患者TACE后的便秘、腹胀和呕吐症状. 乳果糖组85%的患者取得了较好的效果, 每日大便在2-3次. 50例患者除1例患者出现轻度腹绞痛和腹泻水样便外, 没有患者出现严重副反应.

已知TACE后肝功能均可出现不同程度的肝功能损伤, 多数肝功能损伤是一过性的, 肝功能各生化指标往往在术后3-4 wk内恢复到术前水平. TACE后口服乳果糖是否有利于肝功能的恢复, 尚没有文献报道. 本研究两组TACE术前、后TBIL, ALT, ALB, BUN均没有显著的差异, 因此我们认为肝功能指标的改善不大可能是乳果糖的作用, 而更应该归功于足够的营养、卧床休息或限制活动、护肝和支持治疗等.

肝性脑病是一种肝癌TACE后的常见并发症. 是潜在的可逆的中枢神经系统的功能紊乱. 假设的致病机制包括肠道内的神经毒素(氨等)作用、由芳香氨基酸合成的假神经递质以及在脑中的 $\gamma$ -氨基丁酸神经递质(GABA)/内源性苯二氮卓类药物增加等有关, 其中氨与肝性脑病的关系最为密切, 有直接的因果关系<sup>[10]</sup>. 目前已有较多文献<sup>[10-12]</sup>报道乳果糖对临床型肝性脑病的有效, 而对亚临床型肝性脑病治疗和预防作用报道不多. 亚临床型肝性脑病也称轻微肝性脑病, 由于一般没有可觉察的临床症状, 无意识障碍, 有良好的运动能力, 有时仅表现注意力下降、睡眠周期改变(日夜倒错)、日常生活方式改变(疲劳), 只有通过心理和智力测验才能发现异常<sup>[11-12]</sup>. 聂玉强 et al<sup>[13]</sup>研究显示: 亚临床肝性脑病在肝硬化患者中的发生率占57.1%, 如不进行有效治疗, 部分患者将发展成为临床型肝性脑病, 他们采用乳果糖治疗能

够降低患者血氨水平, 提高智力测验结果, 同时可以防止体感诱发电位的恶化, 最终降低临床型肝性脑病的发生率. 本研究表明, 肝癌TACE后采用乳果糖治疗可以明显减少亚临床和临床型肝性脑病的发生. 其原因为: 口服乳果糖可以减少细菌的产氨, 减少肠道对氨的吸收, 所以降低血氨, 减轻了神经症状. 汪佩文 et al<sup>[14]</sup>的研究发现对亚临床肝性脑病患者采用乳果糖治疗后, 患者血氨明显下降, 数字连线试验成绩明显提高. 其他研究<sup>[15]</sup>显示乳果糖加双歧杆菌口服液治疗可以降低亚临床肝性脑病患者的血氨水平, 可以降低临床肝性脑病的死亡率. 因此笔者建议: 肝癌TACE后可常规应用乳果糖治疗, 以改善便秘、腹胀等症状, 同时预防出现亚临床或临床型肝性脑病.

### 4 参考文献

- 1 Qian J, Feng GS, Vogl T. Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1885-1891
- 2 Lin SC, Shih SC, Kao CR, Chou SY. Transcatheter arterial embolization treatment in patients with hepatocellular carcinoma and risk of pulmonary metastasis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1208-1211
- 3 Ji W, Li JS, Li LT, Liu WH, Ma KS, Wang XT, He ZP, Dong JH. Role of preoperative selective portal vein embolization in two-step curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1702-1706
- 4 Guo WJ, Yu EX, Liu LM, Li J, Chen Z, Lin JH, Meng ZQ, Feng Y. Comparison between chemoembolization combined with radiotherapy and chemoembolization alone for large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1697-1701
- 5 Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, Lu LX, Zhang WZ, Yuan YF, Guo YP, Lin XJ, Li GH. High-dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:74-78
- 6 Fan J, Ten GJ, He SC, Guo JH, Yang DP, Wang GY. Arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 1998;4:33-37
- 7 王红梅, 廖国清, 李虎城, 戴海峰, 解国清, 邹建军, 许红兵. 肝动脉灌注化疗栓塞治疗中晚期肝癌32例. *世界华人消化杂志* 1999;7:684
- 8 卢云, 石景森. 肝动脉化疗栓塞术后死亡病例31例. *世界华人消化杂志* 1998;6:6
- 9 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准. *中华肝脏病学杂志* 2000;8:135
- 10 刑全台, 刘连水. 乳果糖对亚临床肝性脑病的作用研究. *世界华人消化杂志* 2003;11:108-109
- 11 李瑜元, 聂玉强, 沙卫红, 平丽, 杨富英, 余庆珠, 吴惠生. 亚临床肝性脑病的发病率调查. *中华内科杂志* 2000;39:625
- 12 相云龙, 王素珍. 乳果糖治疗亚临床肝性脑病. *中国新药与临床杂志* 2000;19:523-524
- 13 聂玉强, 曾峥, 李瑜元, 沙卫红, 平丽, 戴寿军. 乳果糖治疗亚临床肝性脑病的临床研究. *中华内科杂志* 2003;42:261-262
- 14 汪佩文, 姜海琼, 王兴鹏. 乳果糖治疗亚临床肝性脑病的疗效观察. *胃肠病学杂志* 2003;8:118-124
- 15 苏同宝, 刘朝阳, 魏素云, 于培龙. 双歧杆菌口服液加乳果糖口服液保留灌肠治疗肝性脑病31例分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2001;10:138