

门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗肝性脑病的临床疗效

杨娟, 周世昌, 张建立, 杨玉秀

杨娟, 周世昌, 张建立, 郑州市第二人民医院消化内科一病区 河南省郑州市 450000

杨玉秀, 河南省人民医院消化内科 河南省郑州市 450000

作者贡献分布: 本文课题设计、论文撰写由杨娟完成; 数据分析由周世昌与张建立完成; 论文由杨玉秀负责修改与审校。

通讯作者: 杨娟, 主治医师, 硕士, 450000, 河南省郑州市航海中路90号, 郑州市第二人民医院消化内科一病区。
yangjuan719@126.com
电话: 0371-68993311

收稿日期: 2015-11-22
修回日期: 2015-12-09
接受日期: 2015-12-21
在线出版日期: 2016-01-28

Clinical effects of ornithine aspartate combined with rifaximin in treatment of acute hepatic encephalopathy

Juan Yang, Shi-Chang Zhou, Jian-Li Zhang, Yu-Xiu Yang

Juan Yang, Shi-Chang Zhou, Jian-Li Zhang, First Division of Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Yu-Xiu Yang, Department of Gastroenterology, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Juan Yang, Attending Physician, First Division of Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Zhengzhou City, 90 Hanghai Middle Road, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. yangjuan719@126.com

Received: 2015-11-22
Revised: 2015-12-09
Accepted: 2015-12-21
Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of ornithine aspartate combined with rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy with liver cirrhosis.

METHODS: Eighty cirrhotic patients with hepatic encephalopathy treated at the Second Hospital of Zhengzhou and He'nan Provincial People's Hospital from February 2014 to February 2015 were randomly divided into an ornithine aspartate treatment group (group A), a rifaximin treatment group (group B) and an ornithine aspartate plus rifaximin treatment group (group C). One week later, efficacy and the changes of blood ammonia concentration and hepatic functions were compared.

RESULTS: After seven days of treatment, the concentrations of blood ammonia, ALT and TBIL in groups A and B were significantly higher compared with those in group C (blood ammonia: $68.14 \mu\text{mol/L} \pm 11.13 \mu\text{mol/L}$, $85.22 \mu\text{mol/L} \pm 11.19 \mu\text{mol/L}$ vs $45.16 \mu\text{mol/L} \pm 11.18 \mu\text{mol/L}$, $t = 3.014$, 2.011 , $P < 0.05$, < 0.01 ; ALT: $89.21 \text{ U/L} \pm 11.14 \text{ U/L}$, $78.16 \text{ U/L} \pm 13.02 \text{ U/L}$ vs $56.26 \text{ U/L} \pm 14.04 \text{ U/L}$, $t = 2.106$, 2.057 , $P < 0.05$ for both; TBIL: $40.06 \mu\text{mol/L} \pm 8.05 \mu\text{mol/L}$, $43.22 \mu\text{mol/L} \pm 8.122 \mu\text{mol/L}$ vs $34.09 \mu\text{mol/L} \pm 6.18 \mu\text{mol/L}$, $t = 1.085$, 1.024 , $P < 0.05$ and < 0.01). The total effective rate and the improvement rate for the treatment group (85.00% and 55.00%, respectively) were significantly higher than those of groups A and B ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Ornithine aspartate combined with rifaximin in treatment of acute hepatic

背景资料

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)会导致患者出现一系列性格、行为、智能改变和意识障碍的症状, 重则昏迷致死。目前有关HE的诊治已经取得了很大的进展, 并且一些新的治疗观点逐渐得到认可, 如何更有效的从根本上有效地降低血氨的生成及加速血氨的清除是目前治疗HE关注的热点。

同行评议者

许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

■ 研发前沿

目前门冬氨酸鸟氨酸、抗生素、乳果糖、益生菌等是治疗HE的热点。

encephalopathy can effectively ameliorate clinical symptoms and improve the curative effect.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ornithine aspartate; Rifaximin; Hepatic encephalopathy with liver cirrhosis

Yang J, Zhou SC, Zhang JL, Yang YX. Clinical effects of ornithine aspartate combined with rifaximin in treatment of acute hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 415-419 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.415>

摘要

目的: 研究门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗肝硬化相关性显性肝性脑病的临床疗效。

方法: 选取河南省人民医院及郑州市第二人民医院2014-02/2015-02诊治的80例合并肝硬化的肝性脑病患者, 随机分为门冬氨酸鸟氨酸组(对照组A)、利福昔明治疗组(对照组B)和门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗组(治疗组), 治疗7 d后, 分别检测各组治疗前后血氨浓度、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平进行评价和比较。

结果: 7 d治疗后, 对照组A、对照组B患者血氨浓度、ALT浓度及TBIL浓度与治疗组对比差异均有统计学意义(血氨: $68.14 \mu\text{mol/L} \pm 11.13 \mu\text{mol/L}$, $85.22 \mu\text{mol/L} \pm 11.19 \mu\text{mol/L}$ vs $45.16 \mu\text{mol/L} \pm 11.18 \mu\text{mol/L}$, $t = 3.014$, $P < 0.05$; $t = 2.011$, $P < 0.01$; ALT: $89.21 \text{ U/L} \pm 11.14 \text{ U/L}$, $78.16 \text{ U/L} \pm 13.02 \text{ U/L}$ vs $56.26 \text{ U/L} \pm 14.04 \text{ U/L}$, $t = 2.106$, $P < 0.05$; $t = 2.057$, $P < 0.05$; TBIL: $40.06 \mu\text{mol/L} \pm 8.05 \mu\text{mol/L}$, $43.22 \mu\text{mol/L} \pm 8.122 \mu\text{mol/L}$ vs $34.09 \mu\text{mol/L} \pm 6.18 \mu\text{mol/L}$, $t = 1.085$, $P < 0.05$; $t = 1.024$, $P < 0.01$). 且治疗组总有效率及显效率(85.00%, 55.00%)明显高于对照组(52.50%, 35.00%)($P < 0.05$).

结论: 门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明可以显著改善临床症状并提高临床疗效。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 门冬氨酸鸟氨酸; 利福昔明; 肝硬化相关性肝性脑病

核心提示: 肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一个严重危害人类健康的疾病, 小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth)易加重血氨的生成, 利福昔明可以降低肠道细菌产氨, 本研究联合门冬氨酸鸟氨酸和利福昔明治疗HE, 从HE的发病机制出发, 寻找有益于临床的治疗方案。

杨娟, 周世昌, 张建立, 杨玉秀. 门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗肝性脑病的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 415-419 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.415>

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由急、慢性肝功能严重障碍和/或门静脉-体循环分流异常所致^[1], 以代谢紊乱为基础的中枢神经系统功能失调综合征, 临床多表现为行为、精神异常、意识障碍, 严重者甚至会出现昏迷、肌张力增高等症状^[2], 并具有潜在可逆性. HE是肝硬化患者最主要的并发症之一, 并且严重影响患者生活质量^[3]. 因此及时有效的治疗、降低血氨、改善肝功能对HE患者的预后有着重要的作用. 而小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth, SIBO)亦影响HE患者血氨浓度, 且发病频率与肝病严重程度相关^[4]. 本研究以80例急性HE患者为研究对象, 应用门冬氨酸鸟氨酸、利福昔明以及两者联合用药的治疗效果进行分析, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取河南省人民医院及郑州市第二人民医院2013-02/2015-02诊治的80例急性HE患者作为研究对象, 所有患者均符合以下诊断标准^[5]: (1)有HE的诱因, 如上消化道出血、放腹水、高蛋白饮食、感染等; (2)有严重肝病和/或广泛门体侧支循环形成的基础, 如肝硬化、肝癌等; (3)出现情绪和意识异常、精神紊乱、定向障碍、嗜睡和兴奋交替, 严重者可出现昏睡或昏迷等精神症状, 以及扑翼样震颤, 肌张力增高等体征; (4)实验室检查血氨浓度升高, 肝功能检查提示慢性肝功能损害; (5)脑电图检查显示两侧前额及顶部出现对称的特征性θ波或极慢的δ

■ 相关报道

有研究显示小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth, SIBO)是轻微病理性HE(MHE)的唯一相关因素。

波. 80例急性HE患者中, 男59例, 女21例, 其中乙型肝炎后肝硬化46例, 酒精性肝硬化26例, 重型肝炎患8例, HE分级: I级46例, II级28例, III级6例. 患者排除标准: (1)治疗前2-4 wk应用抗生素、抑酸药、乳果糖以及任何影响胃肠动力功能的药物; (2)其他脑部疾患影响神经精神紊乱者; (3)患有导致胃肠动力功能差的疾病, 比如心、肺、肾功能不全以及糖尿病; (4)自发性腹膜炎或者其他较严重的感染; (5)依从性差的患者. 随机分为门冬氨酸鸟氨酸治疗组(对照A组)20例、利福昔明治疗组(对照B组)20例和门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明组(治疗组)40例, 本研究所用注射用门冬氨酸鸟氨酸(商品名: 瑞甘, 武汉启瑞制药有限公司, 规格2.5 g×10支, 批号H20060632), 利福昔明片(商品名: 昔服申, 意大利ALFA WASSERMANN S.p.A, 规格0.2 g×12片, 批号H20120381), 研究结束共有脱落病例6例, 治疗结束, 对照组死亡4例, 治疗组死亡2例. 各组患者在年龄、性别、病情分类及HE分级方面比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组、治疗组患者分别进行对症治疗, 慎用镇静药及肝损伤药物, 纠正水电解质紊乱、补充支链氨基酸、口服乳果糖、输注白蛋白、血浆等. 在上述基础上, 同时为减轻消化道不良反应, 本研究所用门冬氨酸鸟氨酸剂量均为15 g/d. 对照A组加用注射用门冬氨酸鸟氨酸15 g加入5%葡萄糖250 mL静脉滴注, 1次/d; 对照B组加用利福昔明片0.2 g/次, 口服, 3次/d^[6]; 治疗组给予门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明, 剂量同对照组. 所有患者疗程均为7 d, 于治疗前1 d、治疗7 d后凌晨抽取静脉血测定血氨、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平.

1.2.2 疗效评定标准: 观察治疗前后血氨浓度、ALT、TBIL以及意识变化、神志转清时间, 对比各组患者的临床疗效. 评定标准分为3种, 显效: 患者在24 h内意识转清醒、临床症状消失, 并且治疗7 d后其血氨浓度、肝功能指标恢复正常; 有效: 患者在48 h内意识转清醒, 临床症状并未消失但有所好转, 肝功能指标亦有所好转; 无效: 治疗72 h未清醒, 临床症状及肝功能

指标无改善甚至加重^[7].

统计学处理 采用SPSS17.0软件对所得数据进行统计学处理及分析, 计量资料采用mean±SD表示, 治疗前后计量资料比较采用 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 各组患者治疗前后血氨浓度、ALT、TBIL结果检测 治疗前各组患者血氨浓度、ALT、TBIL无明显差异($P>0.05$); 治疗前后各组血氨、ALT、TBIL水平均显著下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗后对照B组血氨浓度明显高于其他两组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2).

2.2 各组患者治疗后临床疗效比较 治疗组有效例数12例, 显效例数22例, 无效例数6例, 总有效率及显效率(85.00%, 55.00%), 对照组有效例数7例, 显效例数14例, 无效例数19例, 总有效率及显效率(52.50%, 35.00%), 两组相比, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

3 讨论

HE发病机制复杂, 预防HE的发作是治疗肝病患者的主要目标^[8]. 目前主要有五种学说: 氨中毒学说、假性神经递质学说、GABA学说和血浆氨基酸失衡学说, 其中氨中毒学说是人们普遍认可的HE的发病机制^[9], 因此降低血氨是目前治疗HE的主要方法. 也有学者认为炎症反应参与HE的发生, 严重肝病患者免疫功能低下, 易感染诱发体内炎症, 研究表明^[10], III或IV级HE的发展与炎症反应密切相关.

门冬氨酸鸟氨酸是鸟氨酸和左旋门冬氨酸的复合物, 可增加氨基甲酰磷酸合成酶和鸟氨酸氨基甲酰转移酶的活性, 促进尿素循环, 降低血氨; 鸟氨酸在人体内可作为尿素循环的底物, 加速血氨的代谢; 而门冬氨酸可参与肝细胞的三羧酸循环, 加速肝细胞的修复, 从而降低转氨酶水平, 改善肝脏功能^[11].

利福昔明是一种肠道选择性的口服抗生素, 利福霉素的衍生物, 是从利福霉素钠得到的非氨基糖苷类半合成抗菌药, 他通过与细菌DNA-依赖RNA聚合酶的 β -亚单位不可逆地结合而抑制细菌RNA的合成, 最终抑制细菌蛋白质的合成. 多因素分析提示SIBO是轻微型HE

■ 创新盘点

既往治疗HE临床上主要应用支链氨基酸、非吸收性双糖等改善氨基酸失衡、酸化肠道、减少氨的吸收, 本研究利用门冬氨酸鸟氨酸和利福昔明促进尿素循环降低血氨以及抑制肠道产氨细菌, 并比较了单用及联合应用的疗效.

■名词解释

SIBO: 是指肠道菌群在小肠过度增殖, 从而导致胃肠道出现运动功能障碍, 吸收不良.

表 1 患者一般资料对比

项目	对照组A	对照组B	治疗组
<i>n</i>	20	20	40
性别			
男	14	15	30
女	6	5	10
平均年龄(岁)	44.52 ± 5.23	46.42 ± 4.83	45.65 ± 5.01
肝性脑病相关疾病分类			
乙型肝炎后肝硬化	12	12	22
酒精性肝硬化	5	6	15
重型肝炎	3	2	3
肝性脑病分级			
I 级	10	12	24
II 级	8	7	13
III 级	2	1	3

表 2 各组患者治疗前后血氨、ALT、TBIL 情况比较

分组	<i>n</i>	时间	血氨(μmol/L)	ALT(U/L)	TBIL(μmol/L)
对照组A	20	治疗前	130.12 ± 10.21	202.14 ± 12.01	68.04 ± 9.06
		治疗后	68.14 ± 11.13 ^a	89.21 ± 11.14 ^a	40.06 ± 8.05 ^a
对照组B	20	治疗前	129.15 ± 12.01	196.24 ± 13.09	69.21 ± 7.15
		治疗后	85.22 ± 11.19 ^b	78.16 ± 13.02 ^b	43.22 ± 8.12 ^b
治疗组	40	治疗前	132.24 ± 10.11	202.14 ± 12.01	70.12 ± 9.23
		治疗后	45.16 ± 11.18	56.26 ± 14.04	34.09 ± 6.18

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 治疗组. ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素.

的唯一相关因素^[12], 利福昔明是一种针对革兰氏阳性菌和阴性菌均有效的广谱抗生素, 通过减少肠道中生成氨的细菌而减少氨的生成且全身不良反应较少^[13], 许多研究数据支持利福昔明在SIBO以及HE中的治疗中有着很有效的作用^[14,15].

本研究显示, 联合应用门冬氨酸鸟氨酸和利福昔明治疗有效率明显高于单用门冬氨酸鸟氨酸和利福昔明组(*P*<0.05), 治疗组患者在治疗后, 血氨水平及肝功能改善情况均明显优于对照组A、B. 因此门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗HE, 不仅可以缓解临床症状, 有效地降低血氨浓度, 同时其临床疗效也较单独用药有显著的提高, 是临床治疗急性HE较好的药物选择.

4 参考文献

1 Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic

encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-735 [PMID: 25042402 DOI: 10.1002/hep.27210]
2 唐承薇. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 463-468
3 Zullo A, Hassan C, Ridola L, Lorenzetti R, Campo SM, Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 62-67 [PMID: 22966484 DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.62]
4 Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1273-1281 [PMID: 19302262 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03994.x]
5 苑林. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗急性肝性脑病的临床疗效观察. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 825-827
6 Zhang Y, Feng Y, Cao B, Tian Q. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 2954-2957 [PMID: 25932262]
7 万云方, 王红玲. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗急性肝性脑病的临床疗效. *武汉大学学报* 2015; 36:

- 129-131
- 8 Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am* 2008; 92: 795-812, viii [PMID: 18570943 DOI: 10.1016/j.mcna.2008.03.009]
- 9 Romero-Gómez M, Jover M, Del Campo JA, Royo JL, Hoyas E, Galán JJ, Montoliu C, Baccaro E, Guevara M, Córdoba J, Soriano G, Navarro JM, Martínez-Sierra C, Grande L, Galindo A, Mira E, Mañes S, Ruiz A. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153: 281-288 [PMID: 20820037]
- 10 Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, Auzinger G, Bernal W, Wendon JA. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54: 640-649 [PMID: 21163546]
- 11 Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 9-14 [PMID: 18823442]
- 12 Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; 53: 849-855 [PMID: 20675008 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.017]
- 13 Welliver M. Improving treatments for hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Nurs* 2012; 35: 291-292 [PMID: 22847290 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31825ad583]
- 14 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081 [PMID: 20335583 DOI: 10.1056/NEJMoa0907893]
- 15 Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 349-358 [PMID: 19243285 DOI: 10.1517/13543780902780175]

同行评价

本文从病因角度出发, 寻求治疗HE的最佳途径和用药剂量, 对临床有较好的指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

