

伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床应用

金莎莎

■背景资料

慢性乙型肝炎是我国肝炎最常见的类型之一,起病缓慢,随着病情的加重,出现上消化道出血、脾大、腹水、腹胀等肝硬化失代偿症状和体征。肠道菌群失调时,各种毒力较强的致病菌破坏肠道黏膜屏障功能,肠壁通透性增加,内毒素增加,通过血液循环到达肝脏,加重肝功能损害,而肝脏病变会破坏肝-肠轴平衡,引起肠道菌群紊乱。

金莎莎, 浙江中医药大学附属第三医院西药药剂科 浙江省杭州市 310005

金莎莎, 药师, 主要从事药理学疗效研究。

作者贡献分布: 本文由金莎莎独立完成。

通讯作者: 金莎莎, 药师, 310005, 浙江省杭州市西湖区莫干山路219号, 浙江中医药大学附属第三医院西药药剂科。
liezhenglie@126.com

收稿日期: 2016-09-20
修回日期: 2016-10-13
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules for treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis

Sha-Sha Jin

Sha-Sha Jin, Department of Pharmacy, the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Sha-Sha Jin, Pharmacist, Department of Pharmacy, the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Chinese Medicine, 219 Moganshan Road, Xihu District, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. liezhenglie@126.com

■同行评议者

郑培永, 研究员, 上海中医药大学附属龙华医院

Received: 2016-09-20
Revised: 2016-10-13
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of itopride hydrochloride in combination with *Bifidobacterium* triple viable capsules in the treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis.

METHODS

Eighty-four chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis and abdominal distention treated at the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Chinese Medicine were randomly divided into a control group ($n = 42$) and an observation group ($n = 42$). Both groups were given symptomatic treatments including a low-salt diet, liver-protecting agents, diuresis, and nutritional support, and the observation group was additionally given itopride hydrochloride in combination with *Bifidobacterium* triple viable capsules. Clinical efficacy, symptom score, and ghrelin levels were compared between the two groups.

RESULTS

Scores of abdominal distention at 2, 4, and 8 wk after treatment were statistically lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Indexes of liver function after treatment, including alanine transaminase, aspartate transaminase and total bilirubin, were statistically lower than those before treatment in both groups ($P < 0.05$), and these indexes after treatment were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.01$). Endotoxin, plasma

calcitonin, diamine oxidase, interleukin- 1β , and tumor necrosis factor- α levels were statistically improved in both groups ($P < 0.05$), and these indexes after treatment were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules can improve abdominal distention, reduce liver function indexes, and strengthen intestinal mucosal barrier function in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Itopride hydrochloride; *Bifidobacterium* triple viable capsules; Chronic hepatitis B; Liver cirrhosis; Liver function

Jin SS. Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules for treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4710-4714 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4710.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4710>

摘要

目的

观察伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床疗效。

方法

将84例慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者随机分为对照组和观察组各42例。对照组给予低盐饮食、保肝利尿、营养支持等对症治疗。观察组在对照组基础上口服伊托必利, 5 mg/次, 3次/d; 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 2粒/次, 3次/d, 连续治疗8 wk。

结果

治疗后腹胀症状积分两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组在2、4、8 wk时症状积分均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后肝功能谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素等指标两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后明显优于对照组($P < 0.01$); 2组治疗后内毒素、血浆降钙素原、二胺氧化酶、白介素 1β 、肿瘤坏死因子- α 等指标组内比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组治疗后明显优

于对照组($P < 0.01$)。

结论

伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊能改善慢性乙型肝炎肝硬化腹胀程度, 降低肝功能指标, 增强肠道黏膜屏障功能。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 伊托必利; 双歧杆菌三联活菌胶囊; 慢性乙型肝炎肝硬化; 肝功能

核心提要: 微生态制剂能调节肠道菌群紊乱, 改善肠道功能, 纠正和恢复肝功能。目前, 关于伊托必利联合微生态制剂治疗肝硬化腹胀国内外报道较少。临床医生应该多从肠道菌群的角度去认识和采取治疗方案。

金莎莎. 伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(35): 4710-4714 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4710.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4710>

0 引言

慢性乙型肝炎是我国肝炎最常见的类型之一, 起病缓慢, 如不采取正确治疗, 最终发展为肝硬化。早期肝硬化处于代偿状态尚无明显症状和体征。随着病情的加重肝硬化失代偿, 出现上消化道出血、脾大、腹水、腹胀、肝掌等症状和体征, 给患者及家属的生活带来严重影响。研究表明, 促胃肠动力药物伊托必利能改善肝硬化患者腹胀症状^[1,2], 微生态制剂^[3,4]能调节肠道菌群紊乱, 改善肠道功能, 纠正和恢复肝功能。目前, 关于伊托必利联合微生态制剂治疗肝硬化腹胀国内外报道较少。因此, 本研究采用伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗, 疗效满意。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-05/2016-05在浙江中医药大学附属第三医院住院的慢性乙型肝炎合并肝硬化腹胀患者, 共84例。按照随机数字表法分为对照组和观察组各42例, 对照组中男24例, 女18例; 年龄38-69岁, 平均52.6岁 \pm 8.4岁; 病程最短2.2年, 最长8.6年, 平均5.2年 \pm 2.6年。观察组中男20例, 女22例; 年龄40-74岁, 平均54.8岁 \pm 8.6岁; 病程最短2.1年, 最长9.4年, 平

■ 研究前沿

研究表明, 促胃肠动力药物伊托必利能改善肝硬化患者腹胀症状, 微生态制剂能调节肠道菌群紊乱, 改善肠道功能, 纠正和恢复肝功能。

■ 相关报道

肖丹等研究报道双歧三联活菌辅助治疗可促进肝硬化患者肠道菌群恢复, 降低血浆内毒素水平, 提高肠道黏膜屏障功能。

■ 创新亮点

从肠道菌群的角度去认识和治疗该病能有效缓解临床腹胀症状和改善肝功能.

表 1 2组患者治疗后腹胀积分程度比较 (n = 42, mean ± SD, 分)

分组	治疗前	治疗2 wk	治疗4 wk	治疗8 wk
对照组	5.6 ± 1.4	4.6 ± 1.2 ^a	3.9 ± 0.9 ^a	2.8 ± 0.6 ^a
观察组	5.7 ± 1.5	4.3 ± 1.2 ^{ad}	3.2 ± 0.8 ^{ad}	1.9 ± 0.5 ^{ad}

^aP<0.05 vs 治疗前; ^dP<0.05 vs 治疗2、4、8 wk.

表 2 2组患者治疗前后肝功能变化比较 (n = 42, mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(μmol/L)
对照组			
治疗前	75.25 ± 20.24	76.85 ± 22.34	55.56 ± 15.26
治疗后	48.45 ± 12.26 ^a	52.08 ± 15.65 ^a	44.45 ± 10.87 ^a
观察组			
治疗前	76.38 ± 21.28	77.93 ± 23.45	56.78 ± 16.24
治疗后	39.87 ± 10.65 ^{ad}	42.65 ± 13.58 ^{ad}	35.25 ± 8.92 ^{ad}

^aP<0.05 vs 治疗前; ^dP<0.01 vs 观察组治疗后. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBil: 总胆红素.

均5.7年±2.8年. 两组患者的性别、年龄、病程等比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 诊断参照中华医学会(西安)修订《病毒性肝炎防治方案(2000版)》中肝硬化诊断标准^[5], 且均有慢性乙型肝炎病史. 纳入与排除标准纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)年龄<75岁者; (3)均经过患者同意并签署知情同意书者. 排除标准: (1)近期服用抗生素和益生菌制剂者; (2)有恶性肿瘤、感染、结核等疾病者; (3)妊娠和孕妇者; (4)中途退出者或不遵从医嘱要求者; (5)对药物过敏者. 实验药物: 伊托必利片(上海上药信谊药厂有限公司生产, 国药准字S10950032); 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(上海上药信谊药厂有限公司生产, 国药准字J20150063).

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 对照组均要求低盐低脂、高蛋白、富含维生素饮食, 同时静脉滴注白蛋白5 g, 速尿20 mg; 0.9%生理盐水250 mL加入还原性谷胱甘肽1.2 g、复方甘草酸120 mg, 静滴, 1次/d; 观察组在对照组基础上口服伊托必利片, 5 mg/次, 3次/d; 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 2粒/次, 3次/d, 均连续治疗8 wk.

1.2.2 观察指标: 观察2组患者治疗前、治疗2、4、8 wk的腹胀症状积分、肝功能变化及实验室血清内毒素、降钙素原(procalcitonin, PCT)、

二胺氧化酶(di-amine oxidase, DAO)、白介素(interleukin, IL)-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等指标.

1.2.3 疗效标准: 腹胀症状评分^[6]根据腹胀持续时间和严重程度评分的总和. 腹胀持续时间评分, 0分: 24 h内无症状; 1分: 稍加注意感到有症状; 2分: 有主诉症状, 但不影响日常生活; 3分: 有症状同时影响日常生活. 腹胀严重程度评分, 0分: 无症状; 1分: 轻度腹胀; 2分: 腹胀在1-3分之间; 3分: 腹胀难忍.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件分析, 计数资料以百分数(%)表示, 采用χ²检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者腹胀积分程度变化 治疗后腹胀积分程度两组间比较差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组在2、4、8 wk时积分程度均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 2组患者治疗前后肝功能变化比较 治疗后肝功能谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素等指标2组间比较差异有统计学意义(P<0.05); 观察组治疗后明显优于对照组(P<0.01)(表2).

2.3 2组患者治疗前后实验室指标变化 2组治疗

■ 应用要点

基于“肠-肝轴”理论, 较好的应用微生态制剂治疗该病对临床有很大的实用价值.

表 3 2组患者治疗前后实验室指标变化比较 ($n = 42$, mean \pm SD)

分组	内毒素(EU/mL)	PCT(ng/mL)	DAO(KU/mL)	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
对照组					
治疗前	0.38 \pm 0.10	6.15 \pm 1.86	10.43 \pm 2.98	16.22 \pm 3.22	49.59 \pm 9.24
治疗后	0.28 \pm 0.09 ^a	4.82 \pm 1.48 ^a	8.45 \pm 2.01 ^a	10.82 \pm 2.81 ^a	37.43 \pm 6.87 ^a
观察组					
治疗前	0.38 \pm 0.11	6.17 \pm 1.83	1.89 \pm 3.12	16.34 \pm 3.65	50.24 \pm 9.87
治疗后	0.19 \pm 0.06 ^{ad}	3.1 \pm 1.22 ^{ad}	6.24 \pm 1.54 ^{ad}	6.82 \pm 2.01 ^{ad}	27.78 \pm 6.23 ^{ad}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 观察组治疗后. PCT: 降钙素原; DAO: 二胺氧化酶; IL-1 β : 白介素1 β ; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α .

后内毒素、PCT、DAO、IL-1 β 、TNF- α 等指标组内比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组治疗后明显优于对照组($P < 0.01$)(表3).

3 讨论

肝硬化是慢性乙型肝炎疾病发展的晚期阶段, 病情较重, 临床表现复杂, 多有不同程度的肝功能损害, 导致蛋白合成功能障碍, 发生低蛋白血症和腹水的产生. 腹水是引起肝硬化腹胀的直接原因, 而胃肠动力障碍和肠道菌群失调是间接原因. 对于腹水形成的腹胀, 一般通过抽放腹水降低腹内压可缓解症状, 但是这不能解决根本问题. 而胃肠运动功能障碍和肠道菌群失调是近年研究的主要热点, 尤其是肠道菌群. 正常情况下, 肠道菌群通过优势发展和宿主共处和谐, 当有外界致病因素侵入宿主, 破坏肠道间菌群的平衡状态, 各种毒力较强的致病菌会破坏肠道黏膜屏障功能, 肠壁通透性增加, 内毒素渗入增加, 通过血液循环到达肝脏, 进一步加重肝功能损害, 形成恶性循环. 而且也有研究^[7]表明肝脏病变会破坏肝-肠轴平衡, 引起肠道菌群紊乱. 肠道中有多种酶能调节肠道菌群的组成, 如过氧化氢酶能产生活性氧自由基, 可减少内毒素的吸收, 对肠道上皮具有防御作用^[8-10]. Pircalabioru等^[11]研究表明, NADPH氧化酶中的NOX在多种细胞中表达, 是产生活性氧的主要酶, 活性氧是来源于氧气的活性化学分子. 当肠道感染后, 白细胞重新吸收病原菌后超氧化物和相关化合物就会杀死他们, 活性氧会从肠道壁上皮释放出来用以处理病原体. 可见肠道益生菌对营养物质的消化吸收、肠道组织发育、免疫调节及抑制致病菌等有重要生理作用.

研究^[12,13]表明, 伊托必利是临床治疗胃肠道功能障碍的常用药物, 通过刺激内源性乙酰

胆碱释放并抑制其水解而增强胃和十二指肠运动功能. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊^[14]是临床常用的一种微生态制剂, 由长型双歧杆菌、嗜酸乳酸杆菌、粪肠球菌配制的微生态制剂. 三者组成了一个在不同条件下都能生长, 作用快而持久的联合菌群, 在整个肠道黏膜表面形成一道生物屏障, 抑制致病菌对机体的侵袭, 维持肠道正常生理功能. 和阻止内毒素的大量产生, 降低血清内毒素水平^[15-17], 进而减少IL-1 β 和TNF- α 等的释放. 当肠黏膜屏障损害时, 可释放大量的内毒素, 导致PCT和DAO迅速升高, PCT是无生理学活性的降钙素前肽, 其升高能反映肠黏膜屏障损害的程度. DAO是一种肠黏膜上皮细胞内酶, 能反映肠黏膜组织结构与生理功能状态的指标. 本次研究表明, 治疗后腹胀症状明显改善($P < 0.05$), 且能改善肝功能指标变化($P < 0.05$)和增强肠道黏膜屏障功能($P < 0.05$).

总之, 伊托必利联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊能明显改善肝硬化腹胀症状、保护肝功能受到损害, 进而增强肠道黏膜屏障功能.

4 参考文献

- 王薏, 盛庆寿, 陈黎, 张红星, 涂燕云. 穴位埋线治疗肝硬化患者胃动力障碍的疗效观察. 世界科学技术: 中医药现代化 2014; 10: 421-424
- 应景妮, 莫沙必利改善肝硬化腹胀症状的疗效观察. 海峡药学 2013; 25: 89-90
- 肖丹, 贾业贵. 双歧三联活菌辅助治疗对肝硬化患者肠道菌群、血浆内毒素及肠黏膜屏障功能的影响. 药物流行病学杂志 2016; 25: 339-340
- 曹萍, 于成功. 双歧杆菌三联活菌散对感染性腹泻患者肠道菌群和炎症因子的影响. 中国生化药物杂志 2015; 35: 62-64
- 中华医学会传染病寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病学杂志 2000; 19: 241-243
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 234
- Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM, Gatti DM, Somes L, Svenson KL, Turnbaugh PJ.

■名词解释

微生态制剂: 利用正常微生物或促进微生物生长的物质制成的活的微生物制剂.

■ 同行评价

本文通过临床观察评价伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的疗效, 体现联合治疗的有效性, 有一定临床价值。

- Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 72-84 [PMID: 25532804 DOI: 10.1016/j.chom.2014.11.010]
- 8 Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota engages different signaling pathways to induce Duox2 expression in the ileum and colon epithelium. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 372-379 [PMID: 25160818 DOI: 10.1038/mi.2014.74]
- 9 O'Neill S, Brault J, Stasia MJ, Knaus UG. Genetic disorders coupled to ROS deficiency. *Redox Biol* 2015; 6: 135-156 [PMID: 26210446 DOI: 10.1016/j.redox.2015.07.009]
- 10 张兴光, 冯志杰. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 388-395
- 11 Pircalabioru G, Aviello G, Kubica M, Zhdanov A, Paclet MH, Brennan L, Hertzberger R, Papkovsky D, Bourke B, Knaus UG. Defensive Mutualism Rescues NADPH Oxidase Inactivation in Gut Infection. *Cell Host Microbe* 2016; 19: 651-663 [PMID: 27173933 DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.007]
- 12 Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, Tanaka S, Nishi N, Chayama K, Haruma K. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 304-310 [PMID: 17295758 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04493.x]
- 13 施惠海. 伊托必利及莫沙必利治疗肝硬化腹胀患者的疗效研究. *中国中西医结合消化杂志* 2016; 24: 137-139
- 14 马玉涛, 周连泉, 于辉. 康复新液联合盐酸伊托必利治疗反流性食管炎的疗效评价. *临床合理用药* 2015; 8: 60-61
- 15 郭婧, 张军, 郑鹏远. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片对肝硬化腹水白细胞计数及腹泻影响的临床观察. *中国微生态学杂志* 2013; 25: 577-579
- 16 张世睿. 微生态制剂联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效及对机体免疫功能的影响. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2016; 8: 44-46
- 17 单宝珍, 李胜保, 徐柳. 双歧杆菌四联活菌片治疗肝硬化腹泻患者的疗效及其机理探讨. *现代消化及介入诊疗* 2015; 19: 96-98

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



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

