

利福昔明联合乳果糖治疗肝性脑病患者疗效及其血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶变化*

范静, 徐静, 袁雪

【摘要】 目的 探讨应用利福昔明联合乳果糖治疗肝性脑病(HE)患者的疗效及其血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平的变化。方法 2015 年 6 月~2019 年 6 月我院收治的失代偿期乙型肝炎肝硬化并发 HE 患者 74 例,随机分为观察组 37 例和对照组 37 例。在内科治疗的基础上,给予对照组乳果糖口服,给予观察组乳果糖联合利福昔明治疗,两组均治疗 1 周。采用 ELISA 法检测血清 C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6(IL-6),采用电化学发光法检测血清 S100B 蛋白、NSE 和血浆 β -内啡肽(β -EP)水平,常规检测血氨。应用数字连接试验(NCT)和数字符号试验(DS)评价认知功能。结果 观察组生存率为 83.8%,显著高于对照组的 62.1% ($P < 0.05$);治疗后,观察组 31 例生存患者血清 CRP 水平为(14.9 \pm 3.5)mg/L,显著低于 23 例对照组[(17.4 \pm 3.8)mg/L, $P < 0.05$],血清 TNF- α 水平为(12.3 \pm 3.8)ng/L,显著低于对照组[(15.3 \pm 4.4)ng/L, $P < 0.05$],血清 IL-8 水平为(35.8 \pm 7.5)pg/mL,显著低于对照组[(41.5 \pm 9.8)ng/L, $P < 0.05$],血清 S100B 蛋白水平为(27.4 \pm 13.1)ng/L,显著低于对照组[(38.7 \pm 14.0)ng/L, $P < 0.05$],血清 NSE 水平为(14.6 \pm 6.4) μ g/L,显著低于对照组[(19.4 \pm 8.3) μ g/L, $P < 0.05$],血浆 β -EP 水平为(46.7 \pm 5.3)pg/mL,显著低于对照组[(52.8 \pm 6.7)pg/mL, $P < 0.05$];血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平为(67.3 \pm 16.1)U/L,显著低于对照组[(92.5 \pm 21.8)U/L, $P < 0.05$],而血清白蛋白(ALB)水平为(35.3 \pm 7.1)g/L,显著高于对照组[(32.7 \pm 6.8)g/L, $P < 0.05$],血氨水平为(61.7 \pm 11.4) μ mol/L,显著低于对照组[(98.1 \pm 13.3) μ mol/L, $P < 0.05$];NCT 时间为(54.3 \pm 8.5)s,显著短于对照组[(69.7 \pm 10.8)s, $P < 0.05$],而 DS 评分为(58.5 \pm 7.2)分,显著高于对照组[(47.3 \pm 8.9)分, $P < 0.05$]。结论 应用利福昔明联合乳果糖治疗肝硬化引起的 HE 患者可有效抑制炎症反应,改善肝功能,减轻神经系统功能损伤,降低血氨、血清 S100B 蛋白和 NSE 水平,提高认知功能,疗效较好。

【关键词】 肝硬化;肝性脑病;利福昔明;乳果糖;认知功能;治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2021.01.027

Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in hepatitis B cirrhotic patients with hepatic encephalopathy Fan Jing, Xu Jing, Yuan Xue. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China

【Abstract】 **Objective** The aim of this study was to investigate combination of rifaximin and lactulose in dealing with hepatitis B cirrhotic patients with hepatic encephalopathy (HE) and observe its clinical efficacy and mortality. **Methods** 74 patients with HE were admitted to our hospital between June 2015 and June 2019, and were randomly divided into two groups, with 37 cases in each. 37 patients were treated with lactulose and another 37 with lactulose and rifaximin combination for seven days. Serum S100B protein, neuron-specific enolase (NSE), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-8 (IL-8) and β -endorphin, β -EP were assayed, and number connection test (NCT) and digital symbol test (DS) were applied for evaluation of cognition. **Results** The survival rate in combination group was 83.8%, significantly higher than 62.1% in lactulose-treated group ($P < 0.05$); after treatment, serum CRP level in the combination group was (14.9 \pm 3.5) mg/L, much lower than [(17.4 \pm 3.8) mg/L, $P < 0.05$], serum TNF- α level was (12.3 \pm 3.8) ng/L, significantly lower than [(15.3 \pm 4.4)ng/L, $P < 0.05$], serum IL-8 level was (35.8 \pm 7.5) pg/mL significantly lower than [(41.5 \pm 9.8)ng/L, $P < 0.05$], serum S100B protein level was (27.4 \pm 13.1) ng/L, significantly lower than [(38.7 \pm 14.0)ng/L, $P < 0.05$], serum NSE level was (14.6 \pm 6.4) μ g/L, significantly lower than [(19.4 \pm 8.3) μ g/L, $P < 0.05$], and plasma β -EP level was (46.7 \pm 5.3) pg/mL, significantly lower than [(52.8 \pm 6.7) pg/mL, $P < 0.05$] in lactulose-treated group; serum alanine aminotransferase (ALT) level was (67.3 \pm 16.1) U/L, significantly lower than [(92.5 \pm 21.8) U/L, $P < 0.05$], while serum albumin (ALB) level was

* 基金项目:四川省科技厅科研基金资助项目(编号:20180121)

作者单位:610500 成都市 成都医学院第一附属医院检验科

第一作者:范静,女,36岁,大学本科,技师。E-mail: fanjing5208@163.com

(35.3 ± 7.1) g/L, significantly higher than [(32.7 ± 6.8) g/L, $P < 0.05$] in lactulose-treated group; the blood ammonia level was (61.71 ± 1.4) $\mu\text{mol/L}$, significantly lower than [(98.1 ± 13.3) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$] in lactulose-treated group; the time of NCT was (54.3 ± 8.5) s, which was much shorter than [(69.7 ± 10.8) s, $P < 0.05$], and the DS score was (58.5 ± 7.2), which was significantly higher than [(47.3 ± 8.9) , $P < 0.05$] in lactulose-treated group. **Conclusion** The combination of rifaximin and lactulose in the treatment of cirrhotic patients with HE could effectively inhibit the inflammatory reaction, improve liver functions, reduce stress injury, and improve cognitive functions, which might correlated to the reduction of serum S100B protein and NSE levels, and is worthy of further clinical research.

【Key words】 Liver cirrhosis; Hepatic encephalopathy; Rifaximin; Lactulose; Cognitive functions; Therapy

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是因严重肝脏疾病所致的中枢神经系统综合征,脑功能代谢紊乱,引起意识障碍、行为失常、昏迷,甚至死亡^[1]。目前,临床多以药物治疗 HE 患者。乳果糖为临床应用较广泛的治疗药物,可促进肠道代谢产物排出体外,并降低氨的产生。多项临床研究发现^[2,3]单一使用乳果糖治疗 HE 患者效果并不理想。利福昔明是一种不易诱导耐药菌株产生的半合成广谱抗微生物制剂,可调整肠道微生态,影响炎症因子和胆汁酸水平。应用利福昔明可治疗 HE 患者,疗效较好^[4]。本研究应用利福昔明联合乳果糖治疗 HE 患者,观察了疗效及其对血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 6 月~2019 年 6 月我院收治的失代偿期乙型肝炎肝硬化并发 HE 患者 74 例,男 40 例,女 34 例;年龄 31~67 岁,平均年龄为(49.3 ± 5.4)岁。符合 2013 年发布的《中国肝性脑病诊治共识意见》^[5]的诊断标准,有明确的肝性脑病诱因,存在中枢神经系统功能损害表现,血氨异常升高和肝功能相关指标的异常。其中 I 期 30 例,II 期 39 例,III 期 5 例。排除标准:有精神或心理疾病史、癫痫、阿尔茨海默症、伴其他脑部疾病而导致神经系统受损、存在严重的心、肺、肾等器质性疾病、酗酒或近 1 月内服用过镇静剂、合并艾滋病或恶性肿瘤等消耗性疾病、对利福昔明或乳果糖过敏者。采用随机数字表法将患者分为观察组 37 例和对照组 37 例,两组患者性别、年龄、肝性脑病分期等一般资料比较,无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法 给予两组患者肠内营养、预防感染、维持水电解质平衡和护肝治疗,同时给予不间断低流量吸氧,控制蛋白质摄入量。对有脑水肿明显患

者,给予甘露醇降颅压。在对照组,给予乳果糖口服溶液(四川健能制药有限公司,国药准字 H20103621)10 mL 经胃管注入或口服,3 次/d;观察组在对照组治疗的基础上予以利福昔明干混悬剂(山东达因海洋生物制药股份有限公司,国药准字 H20113423)0.2 g 经胃管注入或口服,3 次/d。两组均连续治疗 1 周。

1.3 检测指标 采用 ELISA 法检测血清 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-8(interleukin-8, IL-8)水平(南京卡米洛生物工程有限公司);采用电化学发光法检测血清 S100B 蛋白、NSE 和血浆 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)水平(上海透景生命科技股份有限公司);使用全自动生化分析仪检测血氨水平(武汉三丰医疗设备有限公司)。

1.4 认知功能检测 应用数字连接试验(number connection test, NCT)和数字符号试验(digital symbol, DS)评价认知功能。NCT 用时越短,DS 评分(0~90 分)越高,认知水平越高^[6]。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 21.0 软件处理和分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 或配对 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组生存 31 例(83.8%),显著高于对照组[23 例(62.1%), $P < 0.05$]。

2.2 两组血清炎症因子和神经损伤相关指标水平比较 治疗后,观察组血清炎症因子和神经损伤相关指标水平均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表 1)。

2.3 两组肝功能指标和血氨水平比较 治疗后,观察组血清 ALT 和血氨水平显著低于,而血清 ALB 水平显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表 2)。

表 1 两组血清炎症因子和神经损伤指标水平($\bar{x}\pm s$)比较

	例数	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-8(pg/mL)	S100B(ng/L)	NSE(μ g/L)	β -EP(pg/mL)
观察组治疗前	37	20.7 \pm 4.3	17.8 \pm 4.6	54.6 \pm 12.9	72.8 \pm 12.4	36.5 \pm 11.3	73.4 \pm 6.8
治疗后	31	14.9 \pm 3.5 ^①	12.3 \pm 3.8 ^①	35.8 \pm 7.5 ^①	27.4 \pm 13.1 ^①	14.6 \pm 6.4 ^①	46.7 \pm 5.3 ^①
对照组治疗前	37	21.2 \pm 4.7	18.1 \pm 4.7	55.3 \pm 13.2	73.6 \pm 11.5	35.9 \pm 10.8	74.2 \pm 7.5
治疗后	23	17.4 \pm 3.8	15.3 \pm 4.4	41.5 \pm 9.8	38.7 \pm 14.0	19.4 \pm 8.3	52.8 \pm 6.7

与对照组比,① $P<0.05$ 表 2 两组肝功能指标和血氨水平($\bar{x}\pm s$)比较

	例数	ALT(U/L)	ALB(g/L)	INR	血氨(μ mol/L)
观察组治疗前	37	172.8 \pm 21.5	32.4 \pm 5.3	1.3 \pm 0.7	142.3 \pm 18.6
治疗后	31	67.3 \pm 16.1 ^①	35.3 \pm 7.1 ^①	1.1 \pm 0.5	61.7 \pm 11.4 ^①
对照组治疗前	37	175.4 \pm 23.6	31.9 \pm 5.9	1.3 \pm 0.3	141.7 \pm 16.5
治疗后	23	92.5 \pm 21.8	32.7 \pm 6.8	1.2 \pm 0.4	98.1 \pm 13.3

与对照组比,① $P<0.05$

2.4 两组认知功能比较 在治疗后,观察组 NCT 时间显著短于对照组,而 DS 评分显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

表 3 两组认知功能评分($\bar{x}\pm s$)比较

	例数	NCT(s)	DS(分)
观察组	31	54.3 \pm 8.5 ^①	58.5 \pm 7.2 ^①
对照组	23	69.7 \pm 10.8	47.3 \pm 8.9

与对照组比,① $P<0.05$

3 讨论

HE 为各种急慢性肝功能损害所致的临床最常见的并发症之一,其发病机制复杂,且治疗药物众多,包括乳果糖、支链氨基酸、非吸收性抗生素等,但目前尚无特效的治疗药物,多行诱因控制及症状缓解治疗^[7,8]。HE 属于临床危重症,研究发现患者常出现血氨水平异常升高、肠道菌群失调、消化道应激性溃疡出血等。因此,在采用乳果糖降低血氨水平的同时予以肠道微生态调节剂也成为了治疗 HE 患者的选择方法之一^[9]。目前,国内外研究^[10,11]肯定了应用微生态制剂对 HE 患者的治疗效果,但尚无有关应用微生态制剂治疗 HE 的统一标准,且微生态制剂种类较多,选择有一定的困难。利福昔明是为低吸收量的抗微生物制剂,对肠内细菌过度繁殖和肠道动力紊乱所引起的肝脏损伤的抑制效果显著。

在 HE 患者发病后,肠道菌群失调导致内毒素生成增多,加之脑细胞受损后易诱导炎症反应的产生,进而导致 CRP、TNF- α 和 IL-8 等炎症因子的异

常分泌,后者又反过来加重对脑细胞和肠道黏膜的损伤,使得神经损伤加重,造成血清 S100B、NSE 和 β -EP 水平增加,故积极控制炎症应激反应亦是控制 HE 病情发展的关键之一^[12,13]。非氨基糖苷类半合成抗菌药物利福昔明由利福霉素衍生而来,在母体分子利福霉素的结构上增加了吡啶环,难以通过正常肠黏膜被吸收入血,而对具有肝脏疾病的患者而言,血浆利福昔明浓度可比健康受试者高 10~20 倍左右,口服肠道黏膜吸收后能不可逆地结合细菌 DNA 依赖的 RNA 聚合酶的 β -亚单位,有效抑制肠道细菌增殖,缓解局部炎症反应,降低炎症因子和脂多糖等水平,可延缓肝脏损伤的进程,促进机体代谢趋于正常,而减少对脑组织造成的损伤,降低血清 S100B、NSE 和 β -EP 水平^[14,15]。故而,本研究治疗后,观察组患者血清 CRP、TNF- α 、IL-8、S100B、NSE 和 β -EP 水平均显著低于对照组,提示加用利福昔明治疗,疗效肯定。

氨中毒是 HE 的主要发病机制之一。对于药物性肝损伤、病毒性肝炎、原发性肝癌、肝硬化等肝功能受损患者,氨的代谢能力会下降,可致脑能量代谢异常,干扰中枢的兴奋性,抑制神经递质的正常传递而损伤神经功能,诱发 HE 的发生^[16,17]。本研究结果显示,治疗后,观察组患者肝功能指标如 ALT 和血氨水平显著低于对照组,而血清 ALB 水平显著高于对照组。分析原因为乳果糖口服后在肠腔内酸性环境下发酵而加速肠道蠕动,缩短了粪便在肠腔内的停留时间,亦可降低结肠内的 pH 值,肠道嗜碱性细

菌的生长受限,使得蛋白质分解减少,氨的生成和吸收均减少,可有效降低血氨水平^[18]。利福昔明的使用可改变肠道菌群组成、代谢,改善肠道粘膜屏障功能、抑制内毒素血症和促进营养物质的吸收等,降低血清 ALT 水平,提高蛋白水平,有效改善肝功能。此外,利福昔明可有效杀灭肠道中具有生氨作用的细菌,进而减少氨的生成。利福昔明可减少炎症反应、氧化应激等所致的肠源性毒素的积累,减轻脑水肿的产生,延缓 HE 病情的发展^[19,20]。故而,治疗后,观察组 NCT 显著短于对照组,而 DS 评分则显著高于对照组。患者神志转清,尿量显著增多,提示利福昔明联合乳果糖治疗可能具有一定的协同作用,能有效改善 HE 患者的认知功能,缩短神志转清醒的时间,促进了患者的转归,但其具体作用机制还有待进一步研究。

综上所述,利福昔明联合乳果糖治疗 HE 患者可有效抑制机体的炎症反应,改善肝功能,亦可减轻神经功能损伤,提高认知功能,缩短神志转清醒时间,促进患者转归,值得临床进一步研究。由于肝性脑病的基础疾病,即肝硬化的病变程度不同,合并症不同,肝功能状态不同,并发 HE 的机会和程度都可能不同。对于昏迷患者如何正确的执行医嘱,有序安排复杂的治疗药物,让药物发挥最大的作用,也需要医护人员的精心努力,才能获得良好的效果。

【参考文献】

- [1] Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int*, 2018, 12(1): 135-147.
- [2] de Lorenzo-Pinto A, García-Sánchez R, Lorenzo-Salinas A. Lactulose enemas in the treatment of hepatic encephalopathy. Do we help or harm? *Rev Esp Enferm Dig*, 2017, 109(10): 736-737.
- [3] Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 13(1): 1-11.
- [4] 唐夏姣, 曾欣, 谢渭芬, 等. 利福昔明治疗和预防肝性脑病的研究进展. *中华消化杂志*, 2015, 35(2): 138-141.
- [5] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013 年, 重庆). *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(9): 641-651.
- [6] Lauren S, DeLuca J, Benedict Ralph HB, et al. Symbol digit modalities test: a valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis. Houndmills Basingstoke Engl*, 2019, 25(13): 1781-1790.
- [7] Said VJ, Garcia-Trujillo E. Beyond lactulose. treatment options for hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Nurs*, 2019, 42(3): 277-285.
- [8] Shehata HH, Elfert AA, Abdin AA, et al. Randomized controlled trial of polyethylene glycol versus lactulose for the treatment of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(12): 1476-1481.
- [9] Butt NI, Butt UI, Kakar AATK, et al. Is lactulose plus rifaximin better than lactulose alone in the management of hepatic encephalopathy? *J Coll Physicians Surg Pak*, 2018, 28(2): 115-117.
- [10] Mekky MA, Riad AR, Gaber MA, et al. Rifaximin versus metronidazole in management of acute episode of hepatic encephalopathy: An open labeled randomized clinical trial. *Arab J Gastroenterol*, 2018, 19(2): 76-79.
- [11] 马雅琼, 李芝兰, 夏冰. 早期肠内营养联合微生态制剂治疗肝性脑病患者肠道菌群的变化. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(6): 892-895.
- [12] Hasan S, Datta S, Bhattacharjee S, et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of a combination of rifaximin and lactulose with lactulose only in the treatment of overt hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India*, 2018, 66(1): 32-6.
- [13] 孙晓. 微生态制剂联合肠内营养治疗肝性脑病患者营养学及血清指标的变化. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(6): 777-778.
- [14] Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(4): 434-450.
- [15] Ahire K, Sonawale A. Comparison of rifaximin plus lactulose with the lactulose alone for the treatment of hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India*, 2017 Aug, 65(8): 42-46.
- [16] Korerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, et al. Update on the therapeutic management of hepatic encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(5): 21.
- [17] Patidar KR, Bajaj JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(12): 2048-2061.
- [18] Zucker DM, Redulla R. Lactulose management of minimal hepatic encephalopathy: a systematic review. *Gastroenterol Nurs*, 2019, 42(1): 84-94.
- [19] Kaji K, Takaya H, Saikawa S, et al. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(47): 8355-8366.
- [20] Kang SH, Lee YB, Lee JH, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(9): 845-855.

(收稿:2020-03-25)

(本文编辑:陈从新)