

• 临床 •

中药口服灌肠对重型肝炎肠粘膜屏障功能改善的研究

张广玉*, 张玉峰, 党中勤
(河南省中医院, 河南 郑州 450002)

[摘要] 目的: 探讨中药口服灌肠对重型肝炎肠粘膜屏障功能的改善。方法: 60 例重型肝炎随机分为治疗组 36 例及对照组 24 例, 对照组常规治疗, 治疗组在常规治疗基础上给退黄灌肠液灌肠和茵虎汤口服, 疗程 4 周, 测定治疗前后血二胺氧化酶(DAO)、内毒素(ET)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、一氧化氮(NO)的浓度及肝功能。并用带特殊电化学检测器的高压液相色谱法(HPLC)检测尿中乳果糖与甘露醇排泄率比值。结果: 同对照组相比较, 治疗组尿中乳果糖与甘露醇排泄率比值明显降低($P < 0.01$); 血中 ET、NO、TNF- α 、DAO 的水平显著降低($P < 0.01$)。结论: 中药口服灌肠可显著改善重型肝炎肠粘膜屏障, 降低肠粘膜通透性, 降低内毒素血症, 阻断炎症因子释放, 改善肝功能。

[关键词] 重型肝炎; 中医药疗法; 肠粘膜屏障

[中图分类号] R256.4 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2009)12-0101-03

重型肝炎(简称重肝)病情严重, 病势凶险, 并发症多, 治疗难度大, 病死率高。其中, 肠道粘膜屏障功能受损以及由此所引起的肠源性内毒素血症, 在重型肝炎的发病中占有重要地位, 而一般疗法效果欠佳, 为此, 近年来我们采用通里攻下法为主的中西医结合治疗重型肝炎 60 例, 并应用双糖探针法测定重型肝炎病人肠粘膜通透性, 观察重型肝炎病人肠粘膜屏障损伤及其所引起内毒素血症和炎症细胞因子的变化, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2006 年 8 月~ 2008 年 8 月于我院住院的重型肝炎患者 60 例, 编制随机数字表, 按入院顺序查阅随机数字表, 分配至 2 组, 治疗组 36 例, 男 28 例, 女 8 例, 年龄 18~ 68 岁, 平均 38.5 岁, 病程 7 d~ 8.5 年, 平均病程 3.3 年, 其中亚急性 6 例, 慢性 30 例; 对照组 24 例, 男 19 例, 女 5 例, 年龄 22~ 71 岁, 平均 36.2 岁, 病程 5 d~ 10.5 年, 平均病程 4.3 年, 其中亚急性 5 例, 慢性 19 例。两组患者的性别、年龄、病程、分型等一般情况具有可比性。

1.2 诊断标准 参照 2000 年西安会议修订的重型肝炎诊断标准。

1.3 纳入标准 ①符合重型肝炎的诊断标准; ②乙肝血清标志物阳性, 中医辨证为阳黄。

1.4 排除标准 ①合并 HCV、HIV 感染; ②合并上消化道大出血、肝肾综合征等危重并发症者; ③合并肝癌的患者。

1.5 治疗方法 入院后当日留取静脉血查肝功能、血凝 4 项。口服乳果糖、甘露醇混合液 50 mL(含乳果糖 10 g, 甘露醇 5 g), 留取口服糖探针后 6h 尿液, 计量后取 20 mL 防腐保存。对照组患者给予维生素 K1(天津药业集团新郑股份有限公司, 10 mg, 批号 060815) 20 mg iv qd, 10% GS100 mL+ 促肝细胞生长素(威海赛洛金药业有限公司, 30 μ g, 批号 0605014) 120 μ g ivgtt qd, 10% GS250 mL+ 甘利欣(江苏正大天晴有限公司, 50 mg, 批号 0612032) 150 mg ivgtt qd, 10% GS100 mL+ 还原型谷胱甘肽(昆明积大制药有限公司, 0.6, 批号 061204) 1.2 ivgtt qd, 酌情应用白蛋白和/或新鲜血浆支持治疗; 治疗组患者在对照组治疗的基础上, 加用中药口服灌肠: ①退黄灌肠液(大黄 30 g, 金钱草 60 g, 枳实 25 g, 厚朴 25 g, 黄连 25 g, 大腹皮 30 g, 乌梅 25 g), 每次 200 mL, 1 次/d, 高位(25cm)保留灌肠。②茵虎汤口服(茵陈 60 g, 赤芍 30 g, 虎杖 30 g, 板蓝根 30 g, 大黄 10 g(后下), 车前子 10 g(包煎), 茯苓 10 g, 猪苓 10 g, 栀子 12 g, 三七粉 3 g(冲服), 玉米须 30 g), 2 次/d。两组患者 HBV-DNA 阳性者, 均给予拉米夫定片(葛兰素史克, 100 mg, 批

[收稿日期] 2009-05-31

[通讯作者] * 张广玉, Tel: 15936223631; E-mail: jogo2003@163.com

号 05120005) 100 mg 口服, 1 次/d, 疗程为 4 周。

1.6 检测指标

1.6.1 血浆内毒素(ET) 鲎试剂偶氮基质显色法定量检测; 血清一氧化氮(NO) 硝酸还原酶法; 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 放免法; 血清二胺氧化酶(DAO) 比色法。

1.6.2 血肝功能检测 TBiL ALT AST PTA(%)。

1.6.3 尿中乳果糖与甘露醇排泄率比值 L/M 口服乳果糖、甘露醇混合液 50 mL(含乳果糖 10 g, 甘露醇 5 g), 留取口服糖探针后 6 h 尿液, 计量后取 20 mL 防腐保存。采用带特殊电化学检测器的高效液相色谱法(HPLC-PED)。用 CoulArray for Windows 软件对色谱图进行处理, 测得峰面积并建立乳果糖和甘露醇的标准计算公式。根据标准曲线公式算出标本中甘露醇和乳果糖浓度, 得出浓度后与摄入量相除而得出排泄率。

甘露醇标准曲线公式: $Y = 2.64 \times 10^4 X + 3.934$

乳果糖标准曲线公式: $Y = 0.22 \times 10^4 X + 0.26$

(X 代表面积, Y 代表浓度)

1.7 统计学处理 所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并采用 SPSS10.0 统计软件行方差分析及 t 检验。

表 2 各组血清肿瘤坏死因子、一氧化氮及血浆内毒素的浓度($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ET(Eu ⁻¹ mL)		TNF- α (ng ⁻¹ mL)		NO(μ mol ⁻¹ mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	36	0.453 \pm 0.133	0.098 \pm 0.021 ⁸⁾	2.352 \pm 0.340	0.824 \pm 0.275 ²⁾	133.33 \pm 28.12	48.67 \pm 12.43 ²⁾
对照组	24	0.428 \pm 0.099	0.370 \pm 0.082 ⁵⁾	2.581 \pm 0.679	1.895 \pm 0.575	124.78 \pm 19.59	105.15 \pm 22.08

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

表 3 两组治疗前后肝功能比较

组别	n	TBiL(μ mol ⁻¹ L)		ALT(U ⁻¹ L)		ALB(g ⁻¹ L)		PTA(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	36	365.2 \pm 67.1	105.7 \pm 46.3	419.3 \pm 147.8	63.7 \pm 15.2	31.8 \pm 5.7	40.4 \pm 5.8	28.6 \pm 6.9	71.9 \pm 13.4
对照组	24	359.1 \pm 49.8	176.2 \pm 55.9 ²⁾	403.3 \pm 176.0	98.5 \pm 31.3 ¹⁾	32.7 \pm 4.6	34.6 \pm 3.8 ¹⁾	29.1 \pm 4.3	40.8 \pm 11.5 ²⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

3 讨论

近年来, 肠源性内毒素血症与重型肝炎的关系日益受到重视, 慢性重型肝炎的肠源性内毒素血症发生率高达 84%, 与重型肝炎时肠道微生物易位、肠道粘膜屏障损害和肠道菌群失调密切相关。目前认为肠粘膜通透性增高是内毒素血症的重要原因, 肠粘膜通透性增高, 是机体肠粘膜屏障功能受损的重要表现, 在肠粘膜形态学出现明显变化之前, 肠粘膜通透性增高已经发生, 故肠粘膜通透性增高可反

2 结果

2.1 治疗前后两组肠粘膜通透性的比较。从表 1 可见, 治疗组尿中乳果糖与甘露醇排泄率比值低于对照组($P < 0.01$), 差异有统计学意义。

表 1 尿中乳果糖与甘露醇排泄率比值和血清二胺氧化酶浓度($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿中乳果糖与甘露醇比值(L ⁻¹ M)		血清二胺氧化酶(U ⁻¹ L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	36	0.1356 \pm 0.021	30.0496 \pm 0.0109 ²⁾	9.732 \pm 2.175	3.510 \pm 1.293 ²⁾
对照组	24	0.1299 \pm 0.014	20.0899 \pm 0.0238	9.263 \pm 1.017	7.782 \pm 2.364

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

2.2 治疗前后两组血清 DAO 活性的比较。从表 1 可见, 治疗组二胺氧化酶浓度低于对照组($P < 0.01$)。

2.3 治疗前后两组血浆 ET 及 TNF- α 、NO 活性的比较。由表 2 可见, 治疗组血浆 ET 及 TNF- α 、NO 的浓度低于对照组($P < 0.01$)。

2.4 治疗前后两组肝功能比较。由表 3 可见, 与对照组比较治疗组肝功能改善明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

映早期肠粘膜屏障的损伤^[1]。

本研究以双糖探针法测定重型肝炎病人肠粘膜通透性, 结果显示在重型肝炎时肠粘膜通透性明显增高, 血中 ET、TNF、NO 水平也明显增高。内毒素血症又能反过来进一步增加肠粘膜通透性, 促使肠道中的细菌和内毒素不断侵入体内形成恶性循环。另外内毒素能够激活体内多种炎症介质如 TNF、NO, 通过后者的作用加重肠粘膜的损伤, 肠粘膜屏障功能进一步削弱, 肠粘膜通透性进一步增高^[2]。

本研究表明,在常规治疗的基础上配合中药及灌肠可明显改善肠粘膜的通透性,降低内毒素血症,阻断炎症因子释放,从而改善肝功能。在应用中未见明显不良反应,此疗法简单易行,疗效确切,适宜于基层医院临床应用。本研究临床观察例数较少,具有一定的局限性,有待于进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 牛海静,王邦茂. 肠粘膜屏障与功能[J]. 解剖与临床, 2007, 12(2): 138-140.
- [2] 黄艳. 肠源性内毒素血症与肝功能衰竭[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(4): 309-310.