

# 说明书

---

## 一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物及其制备方法

### 5 技术领域

本发明属于营养膳食及药物研发技术领域，具体地说，涉及一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物及其制备方法。

### 背景技术

- 10 营养不良是慢性肝病患者的一个重要并发症。综合文献报道，其发生率为 65 % -90 % ( ① Caregaro L , Alberino F , Amodio P , et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 1996, 63(4):602-609. ② Kerwin A J , Nussbaum M S . Adjuvant Nutrition Management of Patients with Liver
- 15 Failure, Including Transplant[J]. Surgical Clinics of North America, 2011, 91(3):565-578. ) 。在住院的肝硬化患者中，81 % 存在蛋白质-能量营养不良。Child-Pugh A 级及 B 级肝硬化患者营养不良发生率为 21 % -40 % ，C 级患者营养不良发生率为 70 % -90 % ( ③ Meng Q H , Wang J H , Yu H W , et al. Resting Energy Expenditure and Substrate Metabolism in Chinese
- 20 Patients with Acute or Chronic Hepatitis B or Liver Cirrhosis[J]. Internal Medicine, 2010, 49(19):2085-2091. ) 。48 % -80.3 % 的肝硬化患者存在热量摄入不足 ( ④ Campillo B , Richardet J P , Scherman E , et al. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients - Results of a prospective study[J]. Nutrition, 2003, 19(6):515-521. ) 。等待进行肝移植的
- 25 肝脏疾病患者营养不良发生率更高 ( ⑤ Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33(3):277-316. ) 。肝硬化的营养不良主要表现为骨骼肌质量

减少及肌肉无力。此类患者伴有更高的病死率及生活质量下降，特别是肝移植前肌肉无力预示着移植后较差的临床结局。因此，营养干预对慢性肝病至关重要，尤其是对肝性肌肉减少造成的营养不良的纠正，对于改善肝硬化患者临床结局意义重大。

5        肝性肌减少症是肝硬化患者营养不良的主要表现之一，但其仍未受到重视。现有改善肝硬化患者肌肉质量的治疗策略，包括强化膳食指导、加强身体活动和锻炼、以及针对原发病的治疗等。但是，一方面由于临床治疗对于肝硬化患者营养状况关注不足，患者往往不能获得有效的营养治疗；另一方面，由于肝硬化患者疾病状态下，尤其是肝硬化失代偿期患者，摄食明显减少，运动机能下降，治疗耐受性差等因素，使得现有防治肝硬化肌肉减少症的疗效不满意。目前没有一种药食同源，  
10        作为膳食补充且具有治疗作用的药物组合，能够改善肝功能，促进肌肉蛋白合成，防止肌肉损失，防治肝性肌肉减少症。

因此，有必要提供一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物。

15

## 发明内容

有鉴于此，本发明针对肝硬化患者肝性肌少症的治疗措施针对性不强、执行困难，患者依从性差，疗效不显著的问题，提供了一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物及其制备方法。

20        为了解决上述技术问题，本发明公开了一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：黑枸杞粉提取物 5-15 份、五味子粉提取物 5-15 份、甘草提取物粉 2.5-5 份、亮氨酸 10-30 份、精氨酸 5-7.5 份、赖氨酸 1.5-2.25 份、谷氨酰胺 5-10 份、麦芽糊精 10-30 份、中链甘油三酯 5-10 份、维生素 C 0.2-0.5 份、维生素 E 0.01-0.02 份、维生素 B 0.0024-0.0046  
25        份、维生素 D  $6 \times 10^{-6}$ - $10 \times 10^{-6}$  份、硒  $3 \times 10^{-5}$ - $5 \times 10^{-5}$  份、锌 0.008-0.015 份、镁 0.1-0.3 份。

可选地，所述维生素 E 为  $\alpha$ -生育酚。

可选地，维生素 B 包括质量比为 1:1:1:0.017 的维生素 B1、维生素 B2、维生素 B6 和维生素 B12。

本发明还公开了一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物的制备方法，包括以下步骤：

步骤 1、制备黑枸杞提取物、五味子提取物和甘草提取物；

5 步骤 2、称量：按照以下质量份称量各组分：黑枸杞粉提取物 5-15 份、五味子粉提取物 5-15 份、甘草提取物粉 2.5-5 份、亮氨酸 10-30 份、精氨酸 5-7.5 份、赖氨酸 1.5-2.25 份、谷氨酰胺 5-10 份、麦芽糊精 10-30 份、中链甘油三酯 5-10 份、维生素 C 0.2-0.5 份、维生素 E 0.01-0.02 份、维生素 B 0.0024-0.0046 份、维生素 D  $6 \times 10^{-6}$ - $10 \times 10^{-6}$  份、硒  $3 \times 10^{-5}$ - $5 \times 10^{-5}$  份、锌 0.008-0.015 份、镁 0.1-0.3 份；

10 步骤 3、水相制备：将称量好的黑枸杞提取物、五味子提取物、甘草提取物、亮氨酸、精氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺、麦芽糊精、维生素 C、维生素 E、维生素 B、维生素 D、硒、锌、镁，加入纯化水，于恒温条件下进行剪切处理，制备得水相混合物；

15 步骤 4、油相制备：将称量好的 n-3 脂肪酸于恒温条件下，搅拌均匀，制备得油相混合物；

步骤 5、均质、灭菌：将制备好的油相混合物加入水相混合物中，在恒温、剪切条件下搅拌均匀，调节 pH 至 6.5-7，均质 1-4 遍；将均质后的混合物进行灭菌处理，灭菌后将混悬液冷却到 30℃ 以下后送入成品罐；

20 步骤 6、灌装、灭菌：在惰性气体保护下将成品罐中的混悬液通过灌装机装入玻璃瓶中并封口；将密封好的玻璃瓶进行后灭菌，制备得到混悬液，即为用于防治肝性肌少症的膳食组合物。

可选地，所述步骤 1 中的制备黑枸杞提取物、五味子提取物和甘草提取物具体为：

25 步骤 1.1、取新鲜黑枸杞在 55℃ 温度条件下干燥粉碎，制备得到黑枸杞粉，精密称取黑枸杞粉，按照 1:25 (g/mL) 加入 50 % 乙醇，70℃ 回流提取 3 次，2 h/次，减压浓缩，冷冻干燥即得黑枸杞提取物；

步骤 1.2、五味子在 60℃ 温度条件下干燥粉碎，制备得到五味子粉，精密称取五味子粉，按照 1:10 (g/mL) 加入 70 % 乙醇，80℃ 回流提取 3 次，2

h/次，减压浓缩，冷冻干燥即得五味子提取物；

步骤 1.3、将干燥甘草粉碎，制备得到甘草粉，精密称取甘草粉，按照 1:20 (g/mL) 加入 60% 乙醇，70℃ 回流提取 2 次，1 h/次，减压浓缩，冷冻干燥即得五味子提取物。

- 5 可选地，所述步骤 3 中的纯化水的温度为 25-50℃，恒温条件的温度为 25-50℃，剪切转速为 3000-8000rpm/min。

可选地，所述步骤 4 中的恒温条件的温度为 30-70℃，搅拌转速为 3000-8000rpm/min。

- 10 可选地，所述步骤 5 中的恒温条件的温度为 25-50℃，搅拌转速为 3000-8000rpm/min，均质压力为 40 - 65Mpa，灭菌温度为 138-141℃，灭菌时间为 3-10s。

可选地，所述步骤 6 中的灭菌时间为 3-30min，灭菌温度为 115-125℃，FO 值为 12-18min。

与现有技术相比，本发明可以获得包括以下技术效果：

- 15 1) 本发明实现了非常优异的保肝，促进肌肉蛋白合成，防治肝性肌肉减少症的效果。本发明产品中丰富的亮氨酸有利于保护肝功能，促进已经损坏的肝细胞恢复和再生。患者膳食补充摄入较高比例亮氨酸，协同精氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺，可逆转肝硬化患者肌肉质量和功能的下降。总氨基酸供给量不超过 50g/d，且以亮氨酸为主，保持患者正氮平衡的同时，不易诱发  
20 肝性脑病。多种药食同源物质（黑枸杞、五味子、甘草）应用于临床肝硬化患者，具有良好改善肝功的作用，促进肌肉蛋白合成，改善肌肉减少。

- 25 2) 本发明产品具有很高的顺应性，即适口性，这对于特殊医学用途食品至关重要。产品的口感，不仅影响到营养治疗的效果，更是影响到产品的市场推广。本发明的原料中亮氨酸，精氨酸均呈较浓烈的苦味，谷氨酰胺味微甜，发明者通过合理配伍，使上述原料中亮氨酸和精氨酸的苦味得到明显改善。这是由于各游离氨基酸的相对平衡，以及黑枸杞、五味子、甘草提取物味道的调和，各种呈味物质的相互协同造成的。

3) 本发明产品具有很高的患者依从性。本发明属于非全营养配方，提高了有效成分用量，如亮氨酸、维生素和矿物质，相较于传统肝病专用型肠

内营养制剂需大剂量多次使用，具有较好依从性优势。目前市面上没有一种针对肝硬化患者具有保肝，增肌效果的膳食补充剂，巨大的市场缺口和本发明产品的显著疗效，均是患者较高依从性的保证。此外，本膳食补充剂为混悬液，可不受所在环境限制，直接经口服用，进一步保证了其使用的便捷性。

5       当然，实施本发明的任一产品并不一定需要同时达到以上所述的所有技术效果。

### 具体实施方式

10       以下将配合实施例来详细说明本发明的实施方式，藉此对本发明如何应用技术手段来解决技术问题并达成技术功效的实现过程能充分理解并据以实施。

15       本发明公开了一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：黑枸杞粉提取物 5-15 份、五味子粉提取物 5-15 份、甘草提取物粉 2.5-5 份、亮氨酸 10-30 份、精氨酸 5-7.5 份、赖氨酸 1.5-2.25 份、谷氨酰胺 5-10 份、麦芽糊精 10-30 份、中链甘油三酯 5-10 份、维生素 C 0.2-0.5 份、维生素 E 0.01-0.02 份、维生素 B 0.0024-0.0046 份、维生素 D  $6 \times 10^{-6}$ - $10 \times 10^{-6}$  份、硒  $3 \times 10^{-5}$ - $5 \times 10^{-5}$  份、锌 0.008-0.015 份、镁 0.1-0.3 份。

其中，所述维生素 E 为  $\alpha$ -生育酚。

20       维生素 B 包括质量比为 1:1:1:0.017 的维生素 B1、维生素 B2、维生素 B6 和维生素 B12。

本发明配方具有保肝、抗炎、抗氧化效果，各组分协同促进肌肉蛋白合成，改善肌肉减少。

本发明还公开了一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物的制备方法，包括以下步骤：

25       步骤 1、制备黑枸杞、五味子、甘草提取物：

步骤 1.1、取新鲜黑枸杞 55℃ 干燥粉碎，精密称取黑枸杞粉，按照 1:25 (g/mL) 加入 50 % 乙醇，70℃ 回流提取 3 次，2 h/次，减压浓缩，冷冻干燥即得黑枸杞提取物；

步骤 1.2、五味子经 60℃ 干燥后粉碎，精密称取五味子粉，按照 1:10

(g/mL) 加入 70% 乙醇, 80℃ 回流提取 3 次, 2 h/次, 减压浓缩, 冷冻干燥即得五味子提取物;

5 步骤 1.3、将干燥甘草粉碎, 精密称取甘草粉, 按照 1:20 (g/mL) 加入 60% 乙醇, 70℃ 回流提取 2 次, 1 h/次, 减压浓缩, 冷冻干燥即得五味子提取物。

步骤 2、称量: 按照以下质量份称量各组分: 黑枸杞粉提取物 5-15 份、五味子粉提取物 5-15 份、甘草提取物粉 2.5-5 份、亮氨酸 20-30 份、精氨酸 5-7.5 份、赖氨酸 1.5-2.25 份、谷氨酰胺 5-10 份、麦芽糊精 20-30 份、n-3 脂肪酸 1-2 份、维生素 C 0.2-0.5 份、维生素 E 0.007-0.014 份、维生素 B  
10 0.0024-0.0046 份、维生素 D  $6 \times 10^{-6}$ - $10 \times 10^{-6}$  份、硒  $3 \times 10^{-5}$ - $6 \times 10^{-5}$  份、锌 0.007-0.012 份、镁 0.1-0.3 份;

步骤 3、水相制备: 将称量好的黑枸杞、五味子、甘草提取物、亮氨酸、精氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺、麦芽糊精、维生素 C、维生素 E、维生素 B、维生素 D、硒、锌、镁, 加入 25-50℃ 纯化水, 于 25-50℃ 纯化水恒温条件下,  
15 用剪切机在 3000-8000rpm/min 强烈剪切速度条件下, 制备得水相混合物;

步骤 4、油相制备: 将称量好的 n-3 脂肪酸, 于 30-70℃ 恒温条件下, 在 300-800rpm/min 的转速下搅拌均匀, 制备得油相混合物;

步骤 5、均质、灭菌: 将制备好的油相混合物加入水相混合物中, 在 25-50℃ 恒温、用剪切机 3000-8000rpm/min 强烈剪切速度条件下搅拌均匀,  
20 调节 pH 至 6.5-7, 在压力 40 - 65MPa 下均质 1-4 遍; 将均质后的混合物于 138-141℃ 条件下灭菌 3-10s, 灭菌后将混悬液冷却到 30℃ 以下后送入成品罐;

步骤 6、灌装、灭菌: 在惰性气体保护下将成品罐中的混悬液通过灌装机装入玻璃瓶中并封口; 将密封好的玻璃瓶进行后灭菌, 在 115-125℃ 下灭  
25 菌 3-30min, FO 值 12-18min, 即得防治肝性肌少症的特殊医学膳食混悬液。

本发明制备得到的用于防治肝性肌少症的膳食组合物营养成分搭配合理、加工技术适当、能长时间保持产品状态、口味、营养成分的均一稳定, 其生产出的产品不含防腐剂、合成甜味剂。

黑枸杞提取物、五味子提取物、甘草提取物在不同浓度的乙醇提取物中,

上述乙醇浓度下提取物总酚、黄酮含量均最高，对 DPPH、ABTS+自由基的清除能力及铁离子还原能力最强，具有较高的抗氧化活性。且在上述乙醇浓度、温度提取条件下，提取物总酚、黄酮得率最高。

5 本发明制备的膳食营养混悬液，先加入矿物质充分分散溶解均匀，然后再用剪切机 3000-8000rpm/min 强烈剪切速度条件下搅拌均匀，产品经过 115-125℃下灭菌 3-30min，可在较长的保质期内不发生蛋白质沉淀，稳定性好。实施例 1

一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：黑枸杞粉提取物 5g、五味子粉提取物 5g、甘草提取物粉 2.5g、亮氨酸 10g、  
10 精氨酸 5g、赖氨酸 1.5g、谷氨酰胺 5g、麦芽糊精 10g、中链甘油三酯 5g、维生素 C 200mg、维生素 E (α-TE) 10mg、维生素 B(B1 0.8mg、B2 0.8mg、B6 0.8mg、B12 1.36ug)、维生素 D 6ug、硒 30ug、锌 8mg、镁 100mg。

上述的用于防治肝性肌少症的膳食组合物的制备方法如下：

步骤 1、制备黑枸杞、五味子、甘草提取物：

15 步骤 1.1、取新鲜黑枸杞 55℃干燥粉碎，精密称取黑枸杞粉，按照 1:25 (g/mL) 加入 50 % 乙醇，70℃回流提取 3 次，2 h/次，减压浓缩，冷冻干燥即得黑枸杞提取物；

步骤 1.2、五味子经 60℃干燥后粉碎，精密称取五味子粉，按照 1:10 (g/mL) 加入 70 % 乙醇，80℃回流提取 3 次，2 h/次，减压浓缩，冷冻干燥  
20 即得五味子提取物；

步骤 1.3、将干燥甘草粉碎，精密称取甘草粉，按照 1:20 (g/mL) 加入 60 % 乙醇，70℃回流提取 2 次，1 h/次，减压浓缩，冷冻干燥即得五味子提取物。

25 步骤 2、水相制备：按上述用量称取水相组分，所述水相组分包括黑枸杞、五味子、甘草提取物、亮氨酸、精氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺、麦芽糊精、维生素 C、维生素 E、维生素 B、维生素 D、硒、锌、镁，加入 25-50℃纯化水，于 25-50℃纯化水恒温条件下，在 3000-8000rpm/min 强烈剪切条件下，制备得水相混合物；

步骤 3、油相制备：按用量称取油相组分，所述油相组分包括 n-3 脂肪酸，将油相组分于 30-70℃ 恒温条件下，在 300-800rpm/min 的转速下搅拌均匀，制备得油相混合物；

5 步骤 4、均质、灭菌：将制备好的油相混合物加入水相混合物中，在 35℃ 恒温、5500rpm/min 强烈剪切条件下搅拌均匀，调节 pH 至 6.8，在压力 40 - 65MPa 下均质 3 遍；将均质后的混合物于 138-141℃ 条件下灭菌 3-10s，灭菌后将混悬液冷却到 30℃ 以下后送入成品罐；

10 步骤 5、灌装、后灭菌：在惰性气体保护下将成品罐中的混悬液通过灌装机装入玻璃瓶中并封口；将密封好的玻璃瓶进行后灭菌，在 115-125℃ 下灭菌 3-30min，FO 值 12-18min，制备得到混悬液，即为用于防治肝性肌少症的膳食组合物。

## 实施例 2

一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：  
15 黑枸杞粉提取物 10g、五味子粉提取物 10g、甘草提取物粉 3.5g、亮氨酸 15g、精氨酸 6g、赖氨酸 2g、谷氨酰胺 8g、麦芽糊精 15g、中链甘油三酯 8g、维生素 C 300mg、维生素 E (α-TE) 15mg、维生素 B(B1 0.1mg、B2 0.1mg、B6 0.1mg、B12 1.7ug)、维生素 D 8ug、硒 40ug、锌 10mg、镁 200mg。

上述的用于防治肝性肌少症的膳食组合物的制备方法同实施例 1。

## 实施例 3

20 一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物，按照质量份由以下组分构成：  
黑枸杞粉提取物 15g、五味子粉提取物 15g、甘草提取物粉 5g、亮氨酸 30g、精氨酸 7.5g、赖氨酸 2.25g、谷氨酰胺 10g、麦芽糊精 30g、中链甘油三酯 10g、维生素 C 500mg、维生素 E (α-TE) 20mg、维生素 B(B1 0.15mg、B2 0.15mg、B6 0.15mg、B12 2.5ug)、维生素 D 10ug、硒 50ug、锌 15mg、  
25 镁 300mg。

上述的用于防治肝性肌少症的膳食组合物的制备方法同实施例 1。

## 对比例 1

一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物，包括亮氨酸 30mg、精氨酸 7.5mg、赖氨酸 2.25mg、谷氨酰胺 10g、麦芽糊精 30g、中链甘油三酯 10g、



维生素 C 500mg、维生素 E(  $\alpha$ -TE ) 20mg、维生素 B(B1 0.15mg、B2 0.15mg、B6 0.15mg、B12 2.5ug) 4mg、维生素 D 10ug、硒 50ug、锌 15mg、镁 300mg。

对比例 2

一种用于防治肝性肌少症的膳食组合物，包括黑枸杞粉提取物 15g、五味子粉提取物 15g、甘草提取物粉 5g、精氨酸 7.5mg、赖氨酸 2.25mg、谷氨酰胺 10g、麦芽糊精 30g、中链甘油三酯 10g、维生素 C 500mg、维生素 E(  $\alpha$ -TE ) 20mg、维生素 B(B1 0.15mg、B2 0.15mg、B6 0.15mg、B12 2.5ug) 4mg、维生素 D 10ug、硒 50ug、锌 15mg、镁 300mg。

下面结合具体的实验数据来说明本发明的技术效果：

10 1.资料与方法

1.1 研究对象：选择 2018 年 1 月至 2019 年 1 月在我院住院治疗的失代偿期肝硬化患者 300 例，分为治疗组 1-5(各 50 例)和对照组(50 例)。诊断标准按照 2000 年版《病毒性肝炎防治方案》和 2003 年版《酒精性肝病诊断标准》中的诊断标准执行。主要排除标准包括：入院前 2 周内有过上消化道出血者；合并糖尿病血糖未能控制者，合并恶性肿瘤者；有肝性脑病临床表现者；合并明确感染者。

1.2 治疗方法：(1)四组均进行常规保肝、抗病毒治疗；(2)营养支持治疗：治疗组在常规治疗的基础上按表 1 进行营养干预，持续 4 周，期间不使用血浆及白蛋白。对照组给予常规饮食，血浆白蛋白(Alb)低于 30 g / L 的患者每周给予人血 Alb(10/支)1~2 支，以及新鲜冰冻血浆 200-400ml 输注。两组患者均随访 4 周。

表 1 治疗组营养治疗方案

分组	营养治疗方案
治疗组 1	常规饮食+实施例 1 组合物
治疗组 2	常规饮食+实施例 2 组合物
治疗组 3	常规饮食+实施例 3 组合物
治疗组 4	常规饮食+对比例 1 组合物
治疗组 5	常规饮食+对比例 2 组合物
对照组	常规饮食

1.3 观察指标：记录入组基线时及营养干预 4 周时（1）人体测量参数三角肌皱褶厚度(triceps skin fold, TSF)、体质质量指数(body mass index, BMI)、上臂围(mid-arm circumference, MAC)、握力；利用 InBody720 进行体重、四肢肌肉组织（appendicular skeletal muscle mass, ASM）等测量；（2）白蛋白（Albumin, ALB）、前白蛋白(prealbumin, PA)、氮平衡（氮平衡（g/d）=摄入氮量（g/d）-（24 h 尿素氮+4 g））、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、转氨酶及胆红素水平；（3）记录纳差、乏力、腹胀、恶心主观症状的改善情况。

1.4 统计学方法：用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析，计量资料用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，多个样本均数比较采用重复测量的方差分析，率的比较采用  $\chi^2$  检验， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2.结果

从表 2 可以看出，治疗组 1-5 在常规临床治疗结合 4 周的营养治疗后，BMI、TSF、MAC、握力、ASM 均较治疗前增加，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )；治疗组 2- 4 较对照组治疗后的上述人体测量参数显著增加，与对照组相比差异有统计学意义，且治疗组 3 增加上述参数的效果更突出。

表 2 各组治疗前后人体测量参数变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组(n=50)		BMI	TSF	MAC	握力	ASM
治疗组 1	治疗前	19.21 ± 1.56	11.73 ± 0.82	27.33 ± 2.35	18.62 ± 4.32	21.53 ± 2.08
	治疗后	20.55 ± 1.41*	13.27 ± 0.91*	28.02 ± 2.44*	20.40 ± 4.30*	22.27 ± 2.37*
治疗组 2	治疗前	19.11 ± 1.46	10.66 ± 0.84	26.31 ± 3.08	19.23 ± 3.85	20.69 ± 2.30
	治疗后	21.74 ± 2.35*#	14.03 ± 1.47*#	28.22 ± 3.37*#	22.07 ± 4.66*#	22.82 ± 3.32*#
治疗组 3	治疗前	18.61 ± 1.76	11.82 ± 1.23	27.46 ± 3.04	17.93 ± 3.69	20.61 ± 2.35
	治疗后	23.31 ± 2.60*#	16.38 ± 1.01*#	31.47 ± 3.24*#	24.61 ± 4.82*#	24.63 ± 3.92*#
治疗组 4	治疗前	19.04 ± 1.63	10.90 ± 0.73	26.25 ± 2.23	18.74 ± 4.37	20.86 ± 2.19
	治疗后	22.62 ± 1.58*#	15.54 ± 0.85*#	30.14 ± 2.36*#	23.68 ± 4.51*#	23.41 ± 3.61*#
治疗组 5	治疗前	18.86 ± 1.54	11.86 ± 1.02	27.67 ± 2.44	18.58 ± 4.52	21.49 ± 2.24
	治疗后	20.92 ± 1.60*	14.75 ± 0.93*#	30.93 ± 2.45*	20.74 ± 4.35*	22.57 ± 3.04*

对照组	治疗前	19.08 ± 1.61	11.27 ± 0.84	27.12 ± 2.51	18.64 ± 4.60	21.37 ± 2.16
	治疗后	20.73 ± 1.82	12.76 ± 1.05	27.34 ± 2.47	19.45 ± 4.03	21.44 ± 2.22

与治疗前相比, \* $P < 0.05$ ; 与对照组相比, # $P < 0.05$

从表 3 可以看出, 治疗组 1-5 及对照组在常规临床治疗结合 4 周的营养治疗后, ALB、PA、氮平衡 ALT、TBil、CHE 均较治疗前改善, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组 2- 4 较对照组治疗后 ALB 和 PA 显著增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 3 改善上述生化指标的效果更突出。

表 3 各组治疗前后肝功能生物化学指标及氮平衡比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组(n=50)		ALB(g/L)	PA (mg/L)	氮平衡(g/L)	ALT(U/L)	TBil(μmol/L)	CHE(U/L)
治疗组 1	治疗前	26.62 ± 4.31	70.63 ± 13.88	-8.65 ± 3.44	84.69 ± 9.85	70.62 ± 9.11	2890.65 ± 462.23
	治疗后	31.91 ± 4.92*	150.21 ± 36.37*#	-6.66 ± 1.34*	37.54 ± 6.81*#	26.88 ± 5.67*#	4099.02 ± 767.60*#
治疗组 2	治疗前	28.11 ± 4.06	72.45 ± 15.68	-9.21 ± 4.67	89.43 ± 8.81	74.18 ± 8.66	2874.39 ± 442.34
	治疗后	33.31 ± 4.15*#	181.56 ± 14.26*#	-4.45 ± 1.26*#	36.40 ± 7.13*#	24.23 ± 5.24*#	4283.44 ± 682.34*#
治疗组 3	治疗前	27.51 ± 4.33	75.33 ± 12.46	-8.61 ± 3.22	84.63 ± 9.91	72.44 ± 8.34	2974.06 ± 508.35
	治疗后	35.92 ± 4.48*#	215.79 ± 18.32*#	-2.13 ± 1.02*#	36.12 ± 5.25*#	22.36 ± 6.09*#	4543.26 ± 639.01*#
治疗组 4	治疗前	27.15 ± 4.23	71.31 ± 12.64	-8.82 ± 3.41	86.41 ± 9.67	67.64 ± 8.42	2876.52 ± 423.20
	治疗后	32.72 ± 5.11*#	196.44 ± 40.43*#	-3.15 ± 1.08*	36.88 ± 7.20*#	25.64 ± 6.32*#	4430.64 ± 553.28*#
治疗组 5	治疗前	27.20 ± 4.66	72.22 ± 14.41	-9.01 ± 4.02	85.50 ± 6.68	71.18 ± 8.55	2769.33 ± 422.69
	治疗后	29.04 ± 7.01*	148.42 ± 44.51*	-6.40 ± 1.42*	36.31 ± 7.74*#	25.77 ± 7.01*#	3936.30 ± 711.43*#
对照组	治疗前	26.88 ± 4.50	72.66 ± 13.36	-8.74 ± 3.63	87.31 ± 7.22	73.00 ± 6.35	2901.44 ± 418.32
	治疗后	29.09 ± 5.28*	120.68 ± 45.10*	-7.81 ± 2.14*	45.04 ± 8.69*	47.02 ± 5.92*	3510.58 ± 535.33*

与治疗前相比, \* $P < 0.05$ ; 与对照组相比, # $P < 0.05$

从表 4 可以看出, 治疗组 1-5 在常规临床治疗结合 4 周的营养治疗后, 纳差、腹胀、乏力和恶心的情况与对照组相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 治疗组 3 在改善上述症状的效果更突出。

表 4 治疗后临床症状及体征改善情况(n/(%))

分组(n=50)	纳差	腹胀	乏力	恶心
治疗组 1	12(24.00) *	13(26.00) *	12(24.00) *	10(20.00) *

治疗组 2	10(20.00) *	10(20.00) *	11(22.00)*	8(16.00)*
治疗组 3	5(10.00) *	7(14.00) *	8(16.00) *	7(14.00)*
治疗组 4	10(20.00) *	11(22.00) *	10(20.00) *	10(20.00) *
治疗组 5	14(28.00) *	12(24.00) *	13(26.00)*	11(22.00) *
对照组	32(64.00)	29(58.00)	30(60.00)	20(40.00)

与对照组相比, \* $P < 0.01$  (多个样本率的多重比较, 校正的检验水准  $\alpha = 0.01$ )

亮氨酸, 异亮氨酸和缬氨酸都是支链氨基酸(BCAA), 血浆中 BCAA 与芳香族氨基酸 (AAA) 比值低被认为是肝硬化的生理学标志。本发明设计过程中的临床观察发现, 亮氨酸对于肌肉的维护和增强作用呈现浓度依赖性。

- 5 给予治疗组 1 和 2 每天 10-15g 的亮氨酸防止了肌肉亮氨酸的下降, 而治疗组 3 给与每天 30g 的亮氨酸, 不仅显著增加了亮氨酸水平, 患者体质指数 (BMI)、三头肌皮褶厚度 (TSF)、上臂肌围 (MAC)、握力、四肢肌肉组织 (ASM) 均较治疗前增加。对比例 2 在去掉亮氨酸后, 改善上述人体测和纠正氮平衡上疗效不显著。赖氨酸属于人体必需氨基酸之一。肝硬化患者
- 10 往往因为以谷物类膳食为主或因摄食限制, 导致赖氨酸摄入不足。由于肌肉蛋白富含赖氨酸, 任何超出维持肌肉生长的刺激都需要在饮食中添加一定量的赖氨酸。而谷氨酰胺是机体内氮和碳的重要转运载体, 为其他氨基酸、蛋白质的合成提供氮源, 可增加肌肉细胞体积, 抑制蛋白分解。同时, 提高机体的抗氧化能力。补充谷氨酰胺, 可通过保持和增加组织细胞内的谷胱甘肽
- 15 的储备, 而提高机体抗氧化能力, 稳定细胞膜和蛋白质结构, 保护肝脏和免疫细胞的功能。本发明治疗组 3 应用较高剂量的亮氨酸辅以精氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺, 应用于肝硬化失代偿期患者, 其血清白蛋白 (ALB)、前白蛋白 (PA) 较治疗前明显提高, 较治疗组 1、2 疗效显著, 负氮平衡得到有效改善, 纠正了氨基酸失衡, 协同促进蛋白质合成, 改善患者负氮平衡。

- 20 患者膳食补充摄入较高比例亮氨酸, 协同精氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺, 可逆转肝硬化患者肌肉质量和功能的下降。但是, 过多的蛋白质补充容易诱发肝性脑病, 尤其是对于营养状况较差的肝硬化患者, 故本发明总氨基酸供给量不超过 50g/d, 且以亮氨酸为主, 保持患者正氮平衡的同时, 不易诱发肝性脑病。

糖类对蛋白质有庇护作用，并促进对氨基酸的利用，补充糖类能增加肝糖原储备，对维持肝微粒体酶的活性，增强肝细胞对毒物的抵抗力十分重要。在病人纳差时，适量摄入麦芽糊精，可以提供能量，保存蛋白质，有利于逆转肝硬化患者肌肉减少。故本发明应用于临床肝硬化患者，不仅改善了营养状况，ALB、PA 水平较治疗前明显提高，且纳差、乏力、腹胀、恶心等主观症状的也明显改善。中链甘油三酯（MCT）具有分子量小，溶解度高的特点，不经过淋巴系统，直接有门静脉进入肝脏，快速氧化功能。但是因 MCT 易快速被消化，会在小肠管腔形成较高的渗透压，所以大量食用可能会造成腹泻、呕吐、腹胀等胃肠不适症状。本发明治疗组 1-3 给予肝硬化患者 MCT5-10g/日，改善了患者营养状况，促进蛋白质合成同时，未增加胃肠道不适。

肝硬化患者的肌肉减少是由于营养物质对肌肉蛋白质合成的刺激降低，导致对膳食摄入的合成代谢作用减弱，被称之为肌肉合成代谢抗性。此外，氧化应激和/或低度炎症与肝硬化肌肉减少引起的虚弱相关，导致合成代谢抗性。为了利用黑枸杞、甘草、五味子制备安全高效、纯天然的抗氧化剂，本发明尝试多种不同条件下获取提取物，发现本发明提供的溶剂浓度、温度等条件下，提取物总酚、黄酮含量均最高，对 DPPH、ABTS+自由基的清除能力及铁离子还原能力最强，具有较高的抗氧化活性。且提取物总酚、黄酮得率最高，与组方中氨基酸协同促进肌肉蛋白合成，改善肌肉减少。对比例 1 去掉黑枸杞、甘草、五味子提取物后，其人体测量参数、肝功各项生化指标及氮平衡改善情况均较治疗组 1-3 减弱。

维生素的缺乏在肝硬化患者非常普遍。维生素 B 有保护肝细胞和防止脂肪肝的作用，同时，B 族维生素有利于乳酸的快速清除（B 族维生素是乳酸代谢过程中必需的），减少肌肉的酸痛感。每日补充充足的维生素 C 和维生素 E 有助于减缓肝细胞的损害。此外，作为抗氧化维生素，维生素 C 和维生素 E 同样可以抑制肌肉蛋白的合成代谢抗性。慢性肝病患者血清硒水平平均下降约 30%。锌和硒的补充能够改善肝硬化患者氨基酸的代谢，从而使肝性脑病得到改善。

上述说明示出并描述了发明的若干优选实施例，但如前所述，应当理解发明并非局限于本文所披露的形式，不应看作是对其他实施例的排除，而可

用于各种其他组合、修改和环境，并能够在本文所述发明构想范围内，通过上述教导或相关领域的技术或知识进行改动。而本领域人员所进行的改动和变化不脱离发明的精神和范围，则都应在发明所附权利要求的保护范围内。