

# 说明书

---

一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液及其制备方法

## 5 技术领域

本发明属于特医食品技术领域，具体地说，涉及一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液及其制备方法。

## 背景技术

10 肝性脑病（hepatic encephalopathy, HE）又称门体静脉肝性脑病，是肝功能衰竭所致，以代谢紊乱为主要特征的中枢神经系统功能失调综合征，表现为可逆的代谢脑病、脑萎缩及脑水肿等，HE 患者，常会出现神经、精神方面的异常，如意识障碍、行为失常和昏迷以及神经系统体征。HE 晚期患者会出现深度昏迷、消化道出血或严重水、电解质紊乱等，  
15 预后较差，严重者直接危及生命安全，为患者及其家庭带来极大的负担。

HE 的发病机制复杂，涉及高氨血症、氧化应激、肠道微环境改变等。其中经典的氨中毒学说占有重要位置，在临床工作中也最为常见，氨中毒多由于肝功能衰竭伴门脉高压时门静脉与腔静脉之间侧支循环自然开放，或人工手术建立了门腔静脉之间的侧支分流，从肠道来源的氨生成  
20 和吸收增加；而同时肝实质严重损害导致过多的氨不能充分通过鸟氨酸循环合成尿素被清除，即肠道来源的氨未经肝脏解毒而直接进入体循环，导致血氨升高。氨能通过血脑屏障进入脑组织，直接产生对中枢神经系统的毒性，从而引起脑功能障碍。此外，HE 患者大脑细胞中氧化应激的发生和活性氧的生成与高氨血症之间存在协同作用，进一步导致 HE 患  
25 者发生脑水肿，严重危及生命。

以肝硬化、肝癌等为基础疾病发生 HE 的患者通常会发生不同程度的肠道微生物群失调和小肠细菌过度生长，从而造成肠道屏障完整性受损而致细菌易位、释放氨和内毒素进入血液循环。研究表明，上述患者肠道细菌谱中产氨细菌数量增加，肠道内氨的生成随之增加，成为加重

HE 的重要因素。其次，HE 的发生还有许多常见诱因，如消化道出血、高蛋白饮食、大量排钾利尿、便秘等。

降低肠道内的氨的生成和吸收是治疗及预防 HE 的重要环节。临床上，灌肠术是治疗 HE，降低肠道产氨的重要措施之一。目前临床常用的灌肠药液有醋酸溶液、乳果糖溶液、甲硝唑溶液、以大黄、乌梅等为主的中药制剂和双歧杆菌活菌制剂等。这些灌肠液各有优缺点：醋酸溶液因其可酸化肠道，使肠腔内已有的  $\text{NH}_3$  变成  $\text{NH}_4^+$  以阻止氨的吸收并增加氨的排泄而改善 HE 的高氨血症，但是单一的酸化作用可破坏肠粘膜屏障，造成肠黏膜上皮层脱落、腺体破坏等从而加重肠壁的炎症和水肿，严重者可造成肠道细菌或内毒素易位，诱发急性肝功能衰竭；甲硝唑可通过抑制肠道细菌生长，使蛋白质和尿素分解减少从而减少氨的产生，但是如若使用不当极可能造成肠道细菌紊乱、出现耐药菌和肠道吸收功能下降等；双歧杆菌活菌制剂可抑制产生尿毒酶细菌的生长，并酸化肠道对防止氨和毒性物质的吸收有利，但是疗程较长，起效较慢。此外，现存的灌肠液只能发挥单一的作用从而改善肠道环境，在 HE 患者血氨浓度较高、合并症状较多时，难以发挥预期效果。

因此有必要提供一款治疗效果显著，功效齐全又相对温和的灌肠液以改善 HE 患者的肠道产氨微环境失衡，并且能够有效预防高危患者发生 HE。

## 发明内容

有鉴于此，本发明针对给肝性脑病患者使用的灌肠液存在的作用单一且难以改善复杂病情的的问题，提供了一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液及其制备方法，具有降低血氨、抑制炎症反应、调整肠道菌群、保护神经、调节机体代谢等作用，够有效预防 HE 的发生，有利于患者病情恢复和提高临床医生诊疗效果。

为了解决上述技术问题，本发明公开了一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液，其肌醇六磷酸的浓度为 0.01-0.04mol/L；每 1L 所述灌肠液中，含有以下原料组分：肌醇六磷酸 6.60g-26.40g、磷酸氢二钠 2.13g-21.29g 和

氯化钠 0.88-10.24g。

可选地，所述灌肠液的 pH 值范围为 5.0-6.0，所述灌肠液的渗透压范围为 350-450mmol/L，所述灌肠液的温度为 40℃。

5 可选地，所述灌肠液组成为每 1L 所述灌肠液中，包含如下重量分的原料组分：肌醇六磷酸 13.30g、磷酸氢二钠 8.52g，氯化钠 5.85g，达到肌醇六磷酸最终浓度 0.02mol/L，最终 PH 5.5，最终渗透压:400mmol/L。

可选地，所述灌肠液组成为每 1L 所述灌肠液中，包含如下重量分的原料组分：肌醇六磷酸 6.60g、磷酸氢二钠 21.29g，氯化钠 10.24 g，达到肌醇六磷酸最终浓度 0.01mol/L，最终 PH 6.0，最终渗透压:450mmol/L。

10 可选地，所述灌肠液组成为每 1L 所述灌肠液中，包含如下重量分的原料组分：肌醇六磷酸 19.80g、磷酸氢二钠 12.78g，氯化钠 1.46 g，达到肌醇六磷酸最终浓度 0.03mol/L，最终 PH 5.3，最终渗透压:350mmol/L。

15 可选地，所述灌肠液组成为每 1L 所述灌肠液中，包含如下重量分的原料组分：肌醇六磷酸 26.40g、磷酸氢二钠 17.04g，氯化钠 1.46 g，达到肌醇六磷酸最终浓度 0.04mol/L，最终 PH 5.7，最终渗透压 450mmol/L。

本发明还公开了一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液的制备方法，包括以下步骤：

步骤 1、预处理；

20 步骤 2、按照以下配比称量各组分：每 1L 灌肠液中，称量肌醇六磷酸 6.60g-26.40g、磷酸氢二钠 2.13g-21.29g 和氯化钠 0.88 g -10.24g；

步骤 3、将称量好的肌醇六磷酸、磷酸氢二钠和氯化钠加入烧杯，加双蒸水至溶液总体积为 1L，磁珠搅拌 1 分钟混匀；

步骤 4、将步骤 3 所得溶液使用输液袋分装成 100mL/袋或 200ml/袋，封装，放至恒温箱保存，制备得到用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液。

25 可选地，所述步骤 1 中的预处理具体为：将肌醇六磷酸液体保存至-4℃，备用；分别将磷酸氢二钠和氯化钠粉末在 180℃条件下烘干 2 小时，冷却备用。

可选地，所述步骤 4 中的恒温箱保存温度为 40℃，保存时间为 30 分钟。

与现有技术相比，本发明可以获得包括以下技术效果：

本发明灌肠液用磷酸氢二钠调节 pH 范围达 5.0-6.0，此范围最有利于肌醇六磷酸解离出氢根离子，发挥中和  $\text{NH}_3$  的作用，同时使得灌肠液整体酸性较弱，对肠道粘膜刺激小，作用温和。同时，灌肠液最终渗透压设定为相对高渗的 350-450mmol/L，不仅可减轻肠壁因炎症等原因发生的水肿，并且 HE 患者因肝功能衰竭通常伴有低蛋白血症、低钠血症、低钾血症、低氯血症，从而循环负荷较重，高渗溶液进入肠道可借助渗透压的作用而将循环中的水分吸收一部分入肠道，从而排出体外，减轻循环负荷，并且这种渗透作用温和，不会引起肠粘膜细胞的损伤。同时，调节渗透压的氯化钠或氯化钾能起到协助纠正低钠血症、低钾血症的作用，其作用温和不会引发高钠血症或高钾血症。

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

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。

本发明公开了一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液，每 1L 所述灌肠液中，含有以下原料组分：肌醇六磷酸 6.60g-26.40g、磷酸氢二钠 2.13g-21.29g 和氯化钠 0.88-10.24g；其肌醇六磷酸的浓度为 0.01-0.04mol/L。

进一步地，所述灌肠液的 pH 值范围为 5.0-6.0，所述灌肠液的渗透压范围为 350-450mmol/L，所述灌肠液的温度为 40℃。

其中，根据临床应用可改变氯化钠的添加量，加入氯化钾调节渗透压至合理区间。

本发明还公开了一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液的制备方法，包括以下步骤：

步骤 1、预处理：将肌醇六磷酸液体保存至 -4℃，备用；分别将磷酸氢二钠和氯化钠粉末在 180℃ 条件下烘干 2 小时，冷却备用；

步骤 2、按照以下配比称量各组分：每 1L 灌肠液中，称量肌醇六磷酸 6.60g-26.40g、磷酸氢二钠 2.13g-21.29g 和氯化钠 0.88 g -10.24g；

步骤 3、将称量好的肌醇六磷酸、磷酸氢二钠和氯化钠加入烧杯，加双蒸水至溶液总体积为 1L，磁珠搅拌 1 分钟混匀；

5 步骤 4、将步骤 3 所得溶液使用输液袋分装成 100mL/袋或 200ml/袋，封装，放至 40℃恒温箱保存 30 分钟，制备得到用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液。

本发明所选用的肌醇六磷酸即肌醇六磷酸酯（IP6），是一种天然的含磷有机化合物，主要存在于植物体内，是所有植物种子的主要成分。肌醇六磷酸在常温下是一种淡黄色或浅褐色浆状酸性液体，易溶于水，具有很强的螯合能力，既可与钙、铁、镁、锌等金属离子产生不溶性化合物，也可与蛋白质类形成配合物。它作为螯合剂、抗氧化剂、保鲜剂、水的软化剂、金属防腐腐蚀剂等，广泛应用于食品、医药、金属加工及高分子工业等行业领域。其作为食品添加剂，在人体的安全性方面十分可靠，属于绿色天然的添加剂。

10 动物实验中肌醇六磷酸半致死剂量  $LD_{50}=4.2g/kg$ ，高于食盐。在生物活性作用方面，肌醇六磷酸具有良好的抗炎症、降血脂、抗癌、抗脂肪肝等作用，主要机制在于其具有强的螯合性和抗氧化性。

本发明结合现存研究对肌醇六磷酸的认识，选用肌醇六磷酸作为给 HE 患者灌肠的主要成分，主要有以下几点优势：

20 第一，肌醇六磷酸可配制为弱酸性溶液达到酸化肠道、保持大便通畅的目的，从而直接降低肠道内氨的浓度。肌醇六磷酸分子在 pH 为 5.0-6.0 时能作为强酸解离出 6 个氢离子，高效稳定地结合  $NH_3$  而生成不易被肠道吸收的  $NH_4^+$ ，促进氨的排泄，减少氨的吸收。并且随着肌醇六磷酸逐步清除肠道内的氨，灌肠液的 pH 会升高，肌醇六磷酸本身还可继续进行弱酸离解，

25 随着 pH 值增大，相继解离出 1-6 个氢根离子，从而达到持续清除氨的作用。

第二，肌醇六磷酸使肠道酸化后产氨的肠道细菌数量会降低，氨的生成也将减少。肌醇六磷酸还能够抑制产尿素酶细菌生长，促进非产尿素酶细菌生长，而尿素酶可以催化尿素水解成氨和二氧化碳，是肠道产氨的主要环节中的关键酶，尿素酶的降低能大幅减少氨的生成。

第三，肌醇六磷酸可以整合肠道中因消化道出血而残留的血液、部分蛋白质及其分解后产生的氨基酸分子，形成有稳定盐连接的螯合物，使之更容易被清除出体内，其中芳香族氨基酸的代谢与 HE 的发生有密切关系，肌醇六磷酸在 pH 为 5.0-6.0 时可有效减少肠道中芳香族氨基酸的数量，从而减轻 HE 患者的神经、精神异常。

此外，肌醇六磷酸本身以及其分解产物能作用于全身许多不同的靶点，发挥抗氧化和抑制炎症的作用，其核心机制在于螯合金属离子、抑制炎症因子和自由基释放等。基于上述作用，肌醇六磷酸灌肠液可改善胃肠道粘膜屏障损伤，减少细菌移位、内毒素入血及氨的吸收等。肌醇六磷酸对脑内起主要促炎作用的小胶质细胞的激活具有抑制作用，可抑制神经炎症发生，改善 HE 患者的神经系统症状。肌醇六磷酸还可促进机体内脂肪代谢，降低血脂、抑制胆固醇的生成，减轻 HE 患者肝脏的负担。

结合以上肌醇六磷酸能够发挥的多重作用，本发明所述的一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液，在预防 HE 的发生中也能发挥酸化肠道、保持大便通畅、预防肠道菌群紊乱、减轻肠壁炎症等重要作用，有效降低 HE 的发生率。

#### 实施例 1

一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液，其组成为每 1L 所述灌肠液中，包含如下重量分的原料组分：肌醇六磷酸 13.30g、磷酸氢二钠 8.52g，氯化钠 5.85g，达到肌醇六磷酸最终浓度 0.02mol/L，最终 PH 5.5，最终渗透压:400mmol/L。

其制备方法如下：

步骤 1、预处理：将肌醇六磷酸液体保存至-4℃，备用；分别将磷酸氢二钠和氯化钠粉末在 180℃条件下烘干 2 小时，冷却备用；

步骤 2、按照上述配比称量各组分；

步骤 3、将称量好的肌醇六磷酸、磷酸氢二钠和氯化钠加入烧杯（容积大于 1L），加双蒸水至溶液总体积为 1L，磁珠搅拌 1 分钟混匀；

步骤 4、将步骤 3 所得溶液使用输液袋分装成 100mL/袋或 200ml/袋，封装，放至 40℃恒温箱保存 30 分钟，制备得到用于防治肝性脑病的肌醇六

磷酸灌肠液。

## 实施例 2

一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液，其组成为每 1L 所述灌肠液中，包含如下重量分的原料组分：肌醇六磷酸 6.60g、磷酸氢二钠 21.29g，  
5 氯化钠 10.24 g，达到肌醇六磷酸最终浓度 0.01mol/L，最终 PH 6.0，最终渗透压:450mmol/L。

其制备方法如下：

步骤 1、预处理：将肌醇六磷酸液体保存至-4℃，备用；分别将磷酸氢二钠和氯化钠粉末在 180℃条件下烘干 2 小时，冷却备用；

10 步骤 2、按照上述配比称量各组分；

步骤 3、将称量好的肌醇六磷酸、磷酸氢二钠和氯化钠加入烧杯（容积大于 1L），加双蒸水至溶液总体积为 1L，磁珠搅拌 1 分钟混匀；

步骤 4、将步骤 3 所得溶液使用输液袋分装成 100mL/袋或 200ml/袋，  
15 封装，放至 40℃恒温箱保存 30 分钟，制备得到用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液。

## 实施例 3

一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液，其组成为每 1L 所述灌肠液中，包含如下重量分的原料组分：肌醇六磷酸 19.80g、磷酸氢二钠 12.78g，  
20 氯化钠 1.46 g，达到肌醇六磷酸最终浓度 0.03mol/L，最终 PH 5.3，最终渗透压:350mmol/L。

其制备方法如下：

步骤 1、预处理：将肌醇六磷酸液体保存至-4℃，备用；分别将磷酸氢二钠和氯化钠粉末在 180℃条件下烘干 2 小时，冷却备用；

步骤 2、按照上述配比称量各组分；

25 步骤 3、将称量好的肌醇六磷酸、磷酸氢二钠和氯化钠加入烧杯（容积大于 1L），加双蒸水至溶液总体积为 1L，磁珠搅拌 1 分钟混匀；

步骤 4、将步骤 3 所得溶液使用输液袋分装成 100mL/袋或 200ml/袋，  
封装，放至 40℃恒温箱保存 30 分钟，制备得到用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液。

#### 实施例 4

一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液，其组成为每 1L 所述灌肠液中，包含如下重量分的原料组分：肌醇六磷酸 26.40g、磷酸氢二钠 2.13g，氯化钠 0.88 g，达到肌醇六磷酸最终浓度 0.04mol/L，最终 PH 5.7，最终渗透压 450mmol/L。

其制备方法如下：

步骤 1、预处理：将肌醇六磷酸液体保存至-4℃，备用；分别将磷酸氢二钠和氯化钠粉末在 180℃条件下烘干 2 小时，冷却备用；

步骤 2、按照上述配比称量各组分；

10 步骤 3、将称量好的肌醇六磷酸、磷酸氢二钠和氯化钠加入烧杯（容积大于 1L），加双蒸水至溶液总体积为 1L，磁珠搅拌 1 分钟混匀；

步骤 4、将步骤 3 所得溶液使用输液袋分装成 100mL/袋或 200ml/袋，封装，放至 40℃恒温箱保存 30 分钟，制备得到用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液。

#### 15 对比例 1

一种用于防治肝性脑病的灌肠液，其组成为每 1L 所述灌肠液中，包含如下重量分的原料组分：肌醇六磷酸 4.25g、磷酸氢二钠 2.05g 、氯化钠 7.5g，最终 PH 6.5，最终渗透压 340 mmol/L。

其制备方法如下：

20 步骤 1、预处理：将肌醇六磷酸液体保存至-4℃，备用；分别将磷酸氢二钠和氯化钠粉末在 180℃条件下烘干 2 小时，冷却备用；

步骤 2、按照上述配比称量各组分；

步骤 3、将称量好的肌醇六磷酸、磷酸氢二钠和氯化钠加入烧杯（容积大于 1L），加双蒸水至溶液总体积为 1L，磁珠搅拌 1 分钟混匀；

25 步骤 4、将步骤 3 所得溶液使用输液袋分装成 100mL/袋或 200ml/袋，封装，放至 40℃恒温箱保存 30 分钟，制备得到用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液。

#### 对比例 2

一种用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液，其组成为每 1L 所述灌肠



液中，包含如下重量分的原料组分：肌醇六磷酸 33.0g、磷酸氢二钠 21.29g，氯化钠 0.88 g，达到肌醇六磷酸最终浓度 0.05mol/L，最终 PH 4.5，最终渗透压 535 mmol/L。

其制备方法如下：

- 5        步骤 1、预处理：将肌醇六磷酸液体保存至-4℃，备用；分别将磷酸氢二钠和氯化钠粉末在 180℃条件下烘干 2 小时，冷却备用；

步骤 2、按照上述配比称量各组分；

步骤 3、将称量好的肌醇六磷酸、磷酸氢二钠和氯化钠加入烧杯（容积大于 1L），加双蒸水至溶液总体积为 1L，磁珠搅拌 1 分钟混匀；

- 10       步骤 4、将步骤 3 所得溶液使用输液袋分装成 100mL/袋或 200ml/袋，封装，放至 40℃恒温箱保存 30 分钟，制备得到用于防治肝性脑病的肌醇六磷酸灌肠液。

对比例 3

- 15       1L 体积分数为 30%的食醋灌肠液：由 299.4 mL 食用白醋（醋酸质量分数为 5%）与 700.6 mL 生理盐水混合而成，体积分数 30%，最终 pH 值 3.58，最终渗透压 558 mmol/L。

对比例 4

- 20       1L 中药灌肠制剂，取生大黄 300g，厚朴、生地黄各 200g，芒硝 50g，加水煎成 1L 合剂，最终 pH 值在 4.0-4.6 之间，最终渗透压在 520-590 mmol/L 之间。

下面结合具体的临床试验数据来说明本发明对防治肝性脑病的作用：

### 1. 资料

选择 45 例诊断为肝硬化失代偿期且无 HE 临床症状的患者纳入 A 试验组，45 例诊断为肝硬化合并 HE II~IV 期患者纳入 B 试验组。

- 25       2.纳入排除标准

#### 2.1 A 组纳入排除标准

纳入标准：①年龄≥18 岁；②肝硬化失代偿期的诊断标准参考人民卫生出版社《内科学》第九版中的标准；③知晓本次研究情况，签署知情同意

书。

排除标准：①参考人民卫生出版社《内科学》第九版中的标准诊断为 HE；②妊娠；③过去 2 周内出现过自发性腹膜炎者；④在治疗前 4 周服用过抗生素、微生态调节剂及其他影响肠道菌群的制剂；⑤有严重心脑血管疾病、严重感染、慢性消耗性疾病者；⑥有精神系统疾患不能配合治疗者；⑦有白内障、糖尿病视网膜病变等色、视觉障碍者。（纳入排除标准参考：王伟芳, 曹建彪, 熊锦华, 郭汉斌, 马丽, 陈力强. 益生菌在乙型肝炎肝硬化患者轻微肝性脑病中的应用效果[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(02): 17-20.）

## 2.2 B 组纳入排除标准

10 纳入标准：①年龄  $\geq 18$  岁；②肝硬化合并临床分期为 II~IV 期 HE，其诊断标准参考人民卫生出版社《内科学》第九版中的标准；③知晓本次研究情况，签署知情同意书。

15 排除标准：①酒精中毒者、近期服用过镇静剂者；②妊娠；③在治疗前 4 周服用过抗生素、微生态调节剂及其他影响肠道菌群的制剂；④有严重心脑血管疾病、严重感染、慢性消耗性疾病者；⑤有精神系统疾患不能配合治疗者；⑥有白内障、糖尿病视网膜病变等色、视觉障碍者。（纳入排除标准参考：问莉娜, 李淑芳, 郭珍, 赵欢, 许红. 促醒汤保留灌肠联合西药治疗肝性脑病[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(03): 522-524.）

本研究经医院医学伦理委员会批准，患者和家属均知情同意。

## 20 3. 治疗方法

25 所有患者常规行心电监护，低流量吸氧，给予限制蛋白摄入、抑制胃酸分泌、纠正电解质紊乱及酸碱平衡、控制感染、保肝药、补充血浆或人血白蛋白及支链氨基酸，脑水肿时予 20% 甘露醇快速静脉滴注等综合治疗。（治疗方法参考：鹿璐. 乳果糖联合门冬氨酸鸟氨酸预防肝硬化患者上消化道出血诱发肝性脑病的临床观察[J]. 临床研究, 2020, 28(02): 70-72.）

对本发明实施例和对比例进行测试，符合 A 组入组标准的患者分别随机分为治疗组 1~8 和对照组 9（使用一般生理盐水进行灌肠），每组 5 名，符合 B 组入组标准的患者分别随机分为治疗组 11~18 和对照组 19（使用一

般生理盐水进行灌肠)，每组 5 名。治疗组 1 至治疗组 8 分别使用本发明实施例 1、实施例 2、实施例 3、实施例 4、对比例 1、对比例 2、对比例 3、对比例 4，治疗组 11 至治疗组 18 分别使用本发明实施例 1、实施例 2、实施例 3、实施例 4、对比例 1、对比例 2、对比例 3、对比例 4。治疗组给予保留灌肠，操作方法：将治疗组对应的灌肠液 200mL 倒入灌肠袋，将患者臀部抬高 10cm，协助患者取左侧屈膝卧位，待患者排气后，采用石蜡润滑肛管，并将肛管插入肛门 30cm 左右，缓慢注入药液，拔管后用手掐住臀部向肛门挤压，压迫肛门括约肌 5 min，在操作完毕后，患者转为右侧卧位，使药物在肠内尽量保持 120 min 以上，每天 1 次，7 天为 1 个疗程。（灌肠方法参考：姚春,姚凡,谢武,何燕,韦玉仙,付蕾.大黄煎剂保留灌肠治疗轻微肝性脑病临床研究[J].辽宁中医杂志,2013,40(03):474-476.）对照组不给予灌肠处理。在开始治疗的前 1 天和治疗组 1 个疗程结束后 1 天，于晨起空腹采集各组患者的静脉血。

#### 4.观察指标

##### 4.1 A 组观察指标

主要研究终点为：(1)血氨(BA)；(2)生化学指标:谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、总胆红素(T-Bil)；(3)神经心理学测试：数字连接试验 A(NCT-A)（测试方法参考：王砚砚. 评价 HE 心理测量评分 (PHES) 系统诊断轻微型 HE (MHE) 的意义及其影响因素的研究[D].吉林大学,2012.）；(4) 疗程开始 7 天内及治疗结束后两周内出现临床可识别的 HE 神经精神症状及体征：如精神紊乱、意识障碍，扑翼样震颤等，存在上述症状或体征记为发生 HE，HE 的临床发生率=发生 HE 例数/总例数×100%。

次要研究终点为：肠黏膜屏障功能情况，包括血清内毒素(ET)、二胺氧化酶(DAO)和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )含量（测定方法参考：杜君义,于泳,梅璐,袁丽.双歧杆菌三联活菌胶囊对肝性脑病患者肠黏膜屏障功能及血氨的影响[J].中国微生态学杂志,2018,30(03):296-299.）。

##### 4.2 B 组观察指标

主要研究终点为：(1) 临床近期疗效评估标准：显效：患者接受治疗后临床症状均得到显著改善，且神志清醒；有效：患者病情有所好转，且神志



|        |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|------|
| HBV 感染 | 5 | 4 | 4 | 3 | 4 | 5 | 5 | 4 | 3    |
| HCV 感染 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1    |
| 酒精性肝病  |   |   |   |   |   |   |   | 1 |      |
| 其它     | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |   | 1    |
| 其它     | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0    |
| 肝功能    |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| Child  |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| Pugh   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| 评分     |   |   |   |   |   |   |   |   | 0.17 |
| A      | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1    |
| B      | 4 | 3 | 3 | 5 | 4 | 3 | 5 | 4 | 3    |
| C      | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1    |

B 组的治疗组 11~17 和对照组 18 患者年龄、性别、病因、HE 临床分期无差异 ( $P>0.05$ )，具有可比性，见表 2。

表2 B 组患者基本资料比较

| 临床特征 | 治疗组 11 | 治疗组 12 | 治疗组 13 | 治疗组 14 | 治疗组 15 | 治疗组 16 | 治疗组 16 | 治疗组 17 | 治疗组 18 | 对照组 19 | P 值  |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|
|      | 56.2±  | 57.8±  | 57.2±  | 56.6±  | 55.6±  | 56.8±  | 58.0±  | 56.2±  | 56.4±  | 57.4±  |      |
| 年龄   | 9.2    | 7.9    | 9.6    | 8.4    | 9.8    | 8.4    | 7.4    | 8.6    | 5.6    | 8.8    | 0.26 |
| 性别   |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        | 0.13 |
| 男    | 4      | 3      | 4      | 5      | 4      | 4      | 5      | 5      | 4      | 4      |      |
| 女    | 1      | 2      | 1      | 0      | 1      | 1      | 0      | 0      | 1      | 1      |      |
| 病因   |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        | 0.12 |
| 乙肝病  |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |      |
| 毒感染  | 4      | 5      | 3      | 4      | 4      | 5      | 3      | 3      | 4      | 4      |      |
| 丙肝病  |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |      |
| 毒感染  | 1      | 0      | 0      | 1      | 1      | 0      | 1      | 1      | 1      | 1      |      |

|          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 酒精性      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 肝病       | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 其它       | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 肝性脑病临床分期 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Ⅱ期       | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Ⅲ期       | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Ⅳ期       | 3 | 3 | 4 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |

0.17

### 6.2 A 组观察指标

#### 6.2.1A 组患者治疗前后各项指标比较

治疗前，A 组各治疗组患者 BA、AST、ALT、T-Bil 和 NCT- A 水平比较，差异无统计学意义（ $P<0.05$ ）。治疗后，治疗组 1、2、3、4、6、7 患者 BA、AST、ALT 和 T-Bil 水平较同组治疗前降低明显，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；治疗后，治疗组 1、2、3、4、6 患者 NCT- A 水平较同组治疗前降低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；治疗后，治疗组 1、2、3、4、6 患者 BA、AST、ALT 和 T-Bil 水平低于对照组 9 治疗后，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；治疗后，治疗组 1、2、3、4、6、7 患者 NCT- A 水平低于对照组 9 治疗后，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；治疗后，治疗组 2、5、6、7、8 和对照组 9 患者 BA、AST、ALT、T-Bil 和 NCT- A 水平高于治疗组 1 治疗后，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；此外，治疗后，治疗组 4 患者 AST 和 T-Bil 水平稍高于治疗组 1 治疗后，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 3。

表3A 组患者治疗前后生化指标及 HE 心理测量比较（1）

| 分组    |     | BA<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | AST<br>(U/L)           | ALT<br>(U/L)            | T-Bil<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | NCT- A (s)             |
|-------|-----|-----------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------|
| 治疗组 1 | 治疗前 | 64.2±15.6                   | 77.4±30.2              | 107.4±22.3              | 88.2±13.5                      | 64.2±18.8              |
|       | 治疗后 | 28.6±5.7 <sup>ab</sup>      | 27.8±9.6 <sup>ab</sup> | 34.6±13.7 <sup>ab</sup> | 29.4±8.7 <sup>ab</sup>         | 40.6±7.3 <sup>ab</sup> |

|       |     |                         |                          |                          |                          |                                   |
|-------|-----|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 治疗组 2 | 治疗前 | 67.2±12.5               | 79.4±28.4                | 108.8±22.9               | 86.4±12.7                | 65.4±18.2                         |
|       | 治疗后 | 38.6±4.6 <sup>abc</sup> | 33.5±12.3 <sup>abc</sup> | 57.4±10.9 <sup>ac</sup>  | 52.4±10.1 <sup>ac</sup>  | 49.8±8.1 <sup>abc</sup>           |
| 治疗组 3 | 治疗前 | 63.2±15.9               | 78.2±27.5                | 110.2±25.1               | 87.4±14.0                | 66.0±17.3                         |
|       | 治疗后 | 25.8±4.5 <sup>ab</sup>  | 29.0±8.2 <sup>ab</sup>   | 40.6±14.5 <sup>ab</sup>  | 37.5±11.5 <sup>ab</sup>  | 43.2±7.6 <sup>ab</sup>            |
| 治疗组 4 | 治疗前 | 62.6±16.8               | 79.2±26.4                | 106.2±22.3               | 86.8±12.4                | 64.8±18.5                         |
|       | 治疗后 | 29.0±8.2 <sup>ab</sup>  | 35.7±9.1 <sup>abc</sup>  | 45.8±15.4 <sup>ab</sup>  | 43.7±9.2 <sup>abc</sup>  | 44.2±9.5 <sup>ab</sup>            |
| 治疗组 5 | 治疗前 | 64.0±14.7               | 76.4±28.9                | 109.8±23.7               | 88.4±12.3                | 63.8±19.4                         |
|       | 治疗后 | 56.4±5.8 <sup>c</sup>   | 53.2±10.5 <sup>c</sup>   | 88.6±14.9 <sup>c</sup>   | 68.2±11.9 <sup>c</sup>   | 60.2±9.7 <sup>c</sup>             |
| 治疗组 6 | 治疗前 | 65.6±13.4               | 78.4±29.3                | 106.8±22.8               | 87.0±13.8                | 54.6±17.9                         |
|       | 治疗后 | 42.2±3.8 <sup>abc</sup> | 45.2±13.6 <sup>abc</sup> | 60.8±16.2 <sup>abc</sup> | 58.2±12.5 <sup>abc</sup> | 46.2±8.2 <sup>abc</sup>           |
| 治疗组 7 | 治疗前 | 64.8±14.3               | 77.2±25.8                | 108.6±22.4               | 87.8±13.6                | 65.8±17.6                         |
|       | 治疗后 | 47.6±4.1 <sup>ac</sup>  | 54.8±10.2 <sup>ac</sup>  | 75.6±15.9 <sup>ac</sup>  | 60.9±8.9 <sup>abc</sup>  | 59.4±7.8 <sup>b<sup>c</sup></sup> |
| 治疗组 8 | 治疗前 | 65.3±15.8               | 80.4±22.9                | 105.1±20.7               | 86.9±12.9                | 69.3±16.9                         |
|       | 治疗后 | 67.2±8.3 <sup>c</sup>   | 74.5±9.3 <sup>c</sup>    | 89.2±10.5 <sup>c</sup>   | 73.7±13.0 <sup>c</sup>   | 75.3±8.8 <sup>c</sup>             |
| 对照组 9 | 治疗前 | 64.2±15.6               | 77.8±28.9                | 109.8±20.7               | 88.8±12.9                | 66.2±16.7                         |
|       | 治疗后 | 53.8±11.3 <sup>c</sup>  | 60.8±10.2 <sup>c</sup>   | 81.8±12.9 <sup>c</sup>   | 72.6±13.3 <sup>c</sup>   | 75.4±10.9 <sup>c</sup>            |

注：与同组治疗前相比，<sup>a</sup>P<0.05，与对照组治疗后相比，<sup>b</sup>P<0.05，与  
治疗组 1 治疗后相比，<sup>c</sup>P<0.05。

治疗前，A 组各治疗组患者 ET、DAO 和 TNF-α 水平比较，差异无统  
计学意义（P<0.05）。治疗后，治疗组 1、2、3 患者 ET、DAO 和 TNF-α 水  
5 平较同组治疗前降低明显，差异有统计学意义（P<0.05）；治疗后，治疗组  
4 患者 DAO 和 TNF-α 水平较同组治疗前稍有降低，差异有统计学意义  
（P<0.05）；治疗后，治疗组 1、2、3、4 患者 ET、DAO 和 TNF-α 水平低  
于对照组治疗后，差异有统计学意义（P<0.05）；治疗后，治疗组 5、6 患  
者 ET、DAO 和 TNF-α 水平稍低于对照组治疗后，差异有统计学意义  
10 （P<0.05）；治疗后，治疗组 7 患者 DAO 水平稍低于对照组治疗后，差异  
有统计学意义（P<0.05）；治疗后，治疗组 5、6、7、8 和对照组 9 患者 ET、  
DAO 和 TNF-α 水平明显高于治疗组 1 治疗后，差异有统计学意义（P<0.05）；

治疗后，治疗组 3、4 患者 ET、DAO 和 TNF- $\alpha$  水平稍高于治疗组 1 治疗后，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；此外，治疗后，治疗组 2 患者 TNF- $\alpha$  水平稍高于治疗组 1 治疗后，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 4。

表4A 组患者治疗前后肠粘膜损伤指标比较（2）

| 分组    |     | ET<br>(EU/mL)               | DAO<br>(U/mL)                | TNF- $\alpha$<br>(pg/mL)      |
|-------|-----|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 治疗组 1 | 治疗前 | 0.5 $\pm$ 0.2               | 5.2 $\pm$ 1.6                | 37.4 $\pm$ 8.3                |
|       | 治疗后 | 0.3 $\pm$ 0.1 <sup>ab</sup> | 3.0 $\pm$ 0.7 <sup>ab</sup>  | 22.6 $\pm$ 5.4 <sup>ab</sup>  |
| 治疗组 2 | 治疗前 | 0.5 $\pm$ 0.1               | 5.1 $\pm$ 1.5                | 36.8 $\pm$ 8.0                |
|       | 治疗后 | 0.3 $\pm$ 0.1 <sup>ab</sup> | 4.2 $\pm$ 0.3 <sup>ab</sup>  | 27.4 $\pm$ 4.9 <sup>abc</sup> |
| 治疗组 3 | 治疗前 | 0.5 $\pm$ 0.1               | 5.3 $\pm$ 1.6                | 37.8 $\pm$ 7.6                |
|       | 治疗后 | 0.3 $\pm$ 0.1 <sup>ab</sup> | 4.1 $\pm$ 0.6 <sup>abc</sup> | 30.4 $\pm$ 4.7 <sup>abc</sup> |
| 治疗组 4 | 治疗前 | 0.5 $\pm$ 0.2               | 5.2 $\pm$ 1.8                | 38.2 $\pm$ 7.2                |
|       | 治疗后 | 0.4 $\pm$ 0.1 <sup>b</sup>  | 4.4 $\pm$ 0.4 <sup>abc</sup> | 31.4 $\pm$ 5.3 <sup>abc</sup> |
| 治疗组 5 | 治疗前 | 0.6 $\pm$ 0.1               | 5.3 $\pm$ 1.7                | 37.2 $\pm$ 7.9                |
|       | 治疗后 | 0.7 $\pm$ 0.1 <sup>c</sup>  | 5.5 $\pm$ 0.7 <sup>bc</sup>  | 32.4 $\pm$ 4.6 <sup>bc</sup>  |
| 治疗组 6 | 治疗前 | 0.5 $\pm$ 0.1               | 5.1 $\pm$ 1.9                | 38.6 $\pm$ 7.7                |
|       | 治疗后 | 0.5 $\pm$ 0.1 <sup>c</sup>  | 4.8 $\pm$ 0.5 <sup>bc</sup>  | 36.4 $\pm$ 3.9 <sup>bc</sup>  |
| 治疗组 7 | 治疗前 | 0.6 $\pm$ 0.1               | 5.3 $\pm$ 1.5                | 36.6 $\pm$ 8.5                |
|       | 治疗后 | 0.7 $\pm$ 0.1 <sup>c</sup>  | 5.5 $\pm$ 0.3 <sup>bc</sup>  | 40.4 $\pm$ 3.8 <sup>c</sup>   |
| 治疗组 8 | 治疗前 | 0.6 $\pm$ 0.1               | 5.6 $\pm$ 1.3                | 38.5 $\pm$ 5.2                |
|       | 治疗后 | 0.8 $\pm$ 0.1 <sup>c</sup>  | 7.0 $\pm$ 0.9 <sup>c</sup>   | 42.1 $\pm$ 7.3 <sup>c</sup>   |
| 对照组 9 | 治疗前 | 0.5 $\pm$ 0.1               | 5.2 $\pm$ 1.9                | 37.8 $\pm$ 8.1                |
|       | 治疗后 | 0.6 $\pm$ 0.2 <sup>c</sup>  | 6.8 $\pm$ 2.1 <sup>c</sup>   | 40.2 $\pm$ 5.8 <sup>c</sup>   |

5 注：与同组治疗前相比，<sup>a</sup> $P<0.05$ ，与对照组治疗后相比，<sup>b</sup> $P<0.05$ ，与治疗组 1 治疗后相比，<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

6.2.2A 组患者疗程开始 7 天内及治疗结束后两周内发生 HE 情况

A 组患者疗程开始 7 天内及治疗结束后两周内治疗组 1~4 患者肝性脑病



HE 发生率均为 0%，治疗组 5~8 患者 HE 的发生率依次为 20%、20%、40% 和 40%，对照组 9 患者 HE 的发生率为 40%，治疗组 1~4 和治疗组 5-8+对照组 9 患者 HE 的发生率有差异且差异具有统计学意义（ $P=0.037$ ），见表 5。

表5A 组患者疗程开始 7 天内及治疗结束后两周内发生肝性脑病情况

| 分组    | n | 发生 | 发生率 |
|-------|---|----|-----|
| 治疗组 1 | 5 | 0  | 0   |
| 治疗组 2 | 5 | 0  | 0   |
| 治疗组 3 | 5 | 0  | 0   |
| 治疗组 4 | 5 | 0  | 0   |
| 治疗组 5 | 5 | 1  | 20  |
| 治疗组 6 | 5 | 1  | 20  |
| 治疗组 7 | 5 | 2  | 40  |
| 治疗组 8 | 5 | 2  | 40  |
| 对照组 9 | 5 | 2  | 40  |

5

### 6.3 B 组观察指标

#### 6.3.1B 组患者的临床近期疗效的总有效率比较

治疗组 11~18 患者及对照组 19 的临床近期疗效的总有效率依次为 100%、80%、100%、100%、60%、80%、60%、40%、40%，治疗组 11-14 与治疗组 15-18+对照组 19 的临床近期疗效总有效率差异具有统计学意义（ $P=0.024$ ）。各治疗组比治疗组 18 和对照组 19 患者的临床近期疗效的总有效率（40%）高，差异具有统计学意义（ $P=0.040$ ）。

表6 B 组患者的临床近期疗效的总有效率

| 分组     | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率    |
|--------|----|----|----|---------|
| 治疗组 11 | 5  | 0  | 0  | 5 (100) |
| 治疗组 12 | 3  | 1  | 1  | 4 (80)  |
| 治疗组 13 | 4  | 1  | 0  | 5 (100) |

|        |   |   |   |         |
|--------|---|---|---|---------|
| 治疗组 14 | 5 | 0 | 0 | 5 (100) |
| 治疗组 15 | 1 | 2 | 2 | 3 (60)  |
| 治疗组 16 | 3 | 1 | 1 | 4 (80)  |
| 治疗组 17 | 2 | 1 | 2 | 3 (60)  |
| 治疗组 18 | 1 | 1 | 3 | 2 (40)  |
| 对照组 19 | 1 | 1 | 3 | 2 (40)  |

### 6.3.2B 组患者治疗前后各项指标比较

治疗前，B 组各治疗组患者 BA、AST、ALT 和 T-Bil 水平比较，差异无统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后，各治疗组患者 BA、AST、ALT 和 T-Bil 水平较同组治疗前降低，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )；治疗后，治疗组 11、12、13、14 患者 BA、AST、ALT 和 T-Bil 水平均低于治疗组 15-18 及对照组 19，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )；治疗后，治疗组 15、16、17 患者 BA 和 T-Bil 水平低于对照组治疗后，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )；治疗后，治疗组 18 患者 BA、AST、ALT 和 T-Bil 水平高于对照组 19，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

表 7 B 组患者治疗前后生化指标比较 (1)

| 分组     |     | BA<br>( $\mu\text{mol/L}$ )  | AST<br>(U/L)                 | ALT<br>(U/L)                 | T-Bil<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) |
|--------|-----|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 治疗组 11 | 治疗前 | 135.2 $\pm$ 17.5             | 114.8 $\pm$ 12.9             | 150.4 $\pm$ 16.7             | 123.6 $\pm$ 10.3               |
|        | 治疗后 | 42.6 $\pm$ 10.3 <sup>a</sup> | 41.6 $\pm$ 7.5 <sup>a</sup>  | 65.6 $\pm$ 7.3 <sup>a</sup>  | 64.8 $\pm$ 6.7 <sup>a</sup>    |
| 治疗组 12 | 治疗前 | 133.8 $\pm$ 18.2             | 116.4 $\pm$ 10.8             | 147.8 $\pm$ 16.1             | 122.8 $\pm$ 9.7                |
|        | 治疗后 | 55.8 $\pm$ 9.1 <sup>ab</sup> | 63.2 $\pm$ 6.4 <sup>ab</sup> | 83.4 $\pm$ 6.9 <sup>ab</sup> | 85.4 $\pm$ 7.4 <sup>ab</sup>   |
| 治疗组 13 | 治疗前 | 135.6 $\pm$ 17.9             | 115.2 $\pm$ 11.7             | 149.6 $\pm$ 15.8             | 124.2 $\pm$ 9.1                |
|        | 治疗后 | 45.8 $\pm$ 9.7 <sup>a</sup>  | 53.4 $\pm$ 6.3 <sup>a</sup>  | 70.2 $\pm$ 7.4 <sup>a</sup>  | 73.6 $\pm$ 7.9 <sup>a</sup>    |
| 治疗组 14 | 治疗前 | 134.6 $\pm$ 17.1             | 114.2 $\pm$ 13.1             | 150.8 $\pm$ 15.5             | 123.2 $\pm$ 10.5               |
|        | 治疗后 | 46.6 $\pm$ 8.6 <sup>a</sup>  | 58.2 $\pm$ 7.1 <sup>ab</sup> | 78.2 $\pm$ 6.7 <sup>ab</sup> | 75.2 $\pm$ 6.6 <sup>ab</sup>   |
| 治疗组 15 | 治疗前 | 135.8 $\pm$ 18.4             | 116.0 $\pm$ 12.3             | 150.4 $\pm$ 16.7             | 124.8 $\pm$ 9.8                |

|        |     |                        |                        |                        |                        |
|--------|-----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|        | 治疗后 | 77.4±11.5 <sup>b</sup> | 78.8±6.9 <sup>b</sup>  | 98.6±5.8 <sup>b</sup>  | 103.2±7.0 <sup>b</sup> |
| 治疗组 16 | 治疗前 | 134.4±17.3             | 115.8±11.2             | 150.4±16.7             | 125.0±9.2              |
|        | 治疗后 | 59.6±7.8 <sup>ab</sup> | 68.2±6.2 <sup>ab</sup> | 86.8±7.5 <sup>ab</sup> | 91.8±7.3 <sup>ab</sup> |
| 治疗组 17 | 治疗前 | 135.0±17.6             | 113.8±13.4             | 150.4±16.7             | 124.6±10.0             |
|        | 治疗后 | 64.8±8.3 <sup>ab</sup> | 75.2±6.7 <sup>b</sup>  | 90.4±6.4 <sup>b</sup>  | 99.6±6.1 <sup>ab</sup> |
| 治疗组 18 | 治疗前 | 131.6±19.3             | 114.6±15.1             | 146.9±15.0             | 127.1±11.2             |
|        | 治疗后 | 96.9±4.7 <sup>b</sup>  | 92.5±10.3 <sup>b</sup> | 137.2±7.2 <sup>b</sup> | 117.1±5.0 <sup>b</sup> |
| 对照组 19 | 治疗前 | 136.2±16.8             | 115.8±12.5             | 150.4±16.7             | 123.8±9.4              |
|        | 治疗后 | 81.4±7.9 <sup>b</sup>  | 80.6±9.9 <sup>b</sup>  | 107.2±8.3 <sup>b</sup> | 104.3±6.8 <sup>b</sup> |

注：与对照组治疗后相比，<sup>a</sup>P<0.05，与治疗组 11 治疗后相比，<sup>b</sup>P<0.05。

治疗前，B 组各治疗组患者 ET、DAO 和 TNF-α 水平比较，差异无统计学意义（P<0.05）。治疗后，治疗组 11、12、13 患者 ET、DAO 和 TNF-α 水平较同组治疗前降低明显，差异有统计学意义（P<0.05）；治疗后，治疗组 13 患者 DAO 和 TNF-α 水平较同组治疗前稍降低，差异有统计学意义（P<0.05）；治疗后，治疗组 11、12、13 患者 ET、DAO 和 TNF-α 水平明显低于对照组治疗后，差异有统计学意义（P<0.05）；治疗后，治疗组 14 患者 ET 和 TNF-α 水平稍低于对照组治疗后，差异有统计学意义（P<0.05）；治疗后，治疗组 15、16、17、18 和对照组 19 患者 ET、DAO 和 TNF-α 水平高于治疗组 10 治疗后，差异有统计学意义（P<0.05），见表 8。

表 8 B 组患者治疗前后肠粘膜损伤指标比较（2）

| 分组     |     | ET (EU/mL)            | DAO (U/mL)             | TNF-α (pg/mL)           |
|--------|-----|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| 治疗组 11 | 治疗前 | 0.8±0.1               | 8.5±0.8                | 57.4±9.1                |
|        | 治疗后 | 0.4±0.2 <sup>ab</sup> | 4.3±0.9 <sup>ab</sup>  | 32.8±7.2 <sup>ab</sup>  |
| 治疗组 12 | 治疗前 | 0.7±0.1               | 8.8±0.7                | 55.2±8.4                |
|        | 治疗后 | 0.5±0.1 <sup>ab</sup> | 6.9±0.6 <sup>abc</sup> | 40.2±4.9 <sup>abc</sup> |
| 治疗组 13 | 治疗前 | 0.8±0.2               | 8.4±0.7                | 56.8±9.6                |
|        | 治疗后 | 0.5±0.1 <sup>ab</sup> | 6.2±0.6 <sup>abc</sup> | 35.4±4.3 <sup>ab</sup>  |

|        |     |                       |                        |                         |
|--------|-----|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| 治疗组 14 | 治疗前 | 0.7±0.2               | 9.1±0.4                | 57.0±9.5                |
|        | 治疗后 | 0.6±0.1 <sup>bc</sup> | 7.3±0.5 <sup>abc</sup> | 48.4±5.7 <sup>abc</sup> |
| 治疗组 15 | 治疗前 | 0.7±0.1               | 9.0±0.5                | 56.4±9.9                |
|        | 治疗后 | 0.7±0.2 <sup>bc</sup> | 8.5±0.8 <sup>c</sup>   | 51.3±5.4 <sup>bc</sup>  |
| 治疗组 16 | 治疗前 | 0.8±0.1               | 8.9±0.7                | 57.2±8.8                |
|        | 治疗后 | 0.8±0.2 <sup>c</sup>  | 8.6±0.4 <sup>c</sup>   | 60.2±5.9 <sup>b</sup>   |
| 治疗组 17 | 治疗前 | 0.8±0.2               | 8.3±0.8                | 55.8±8.7                |
|        | 治疗后 | 0.9±0.1 <sup>c</sup>  | 8.8±0.3 <sup>c</sup>   | 60.6±4.6 <sup>bc</sup>  |
| 治疗组 18 | 治疗前 | 0.7±0.2               | 8.0±1.4                | 59.1±9.4                |
|        | 治疗后 | 1.0±0.2 <sup>c</sup>  | 9.5±0.6 <sup>c</sup>   | 64.3±9.2 <sup>c</sup>   |
| 对照组 19 | 治疗前 | 0.8±0.1               | 7.9±1.3                | 57.8±8.3                |
|        | 治疗后 | 0.9±0.2 <sup>c</sup>  | 8.5±1.1 <sup>c</sup>   | 68.4±10.1 <sup>c</sup>  |

注：与同组治疗前相比，<sup>a</sup>P<0.05，与对照组治疗后相比，<sup>b</sup>P<0.05，与治疗组 11 治疗后相比，<sup>c</sup>P<0.05。

灌肠治疗对于肝硬化失代偿患者和肝硬化合并临床分期为Ⅱ~Ⅳ期的 HE 患者来说是一种配合综合治疗的重要辅助治疗，主要发挥减少肠道内产氨、通便、促进肠道毒性物质排出等作用，起到防治 HE 的作用。肝硬化失代偿患者是 HE 发生的高危群体，其肝脏各项功能急剧下降，易受内外界因素的影响从而发生 HE，甚至引发机体其它系统的损伤，这部分患者的机体生理状况虽然没有 HE 患者差，但是各项生理指标也同样会出现异常。其中，血氨升高对 HE 的诊断有较高的价值，但血氨的升高水平与病情的严重程度不完全一致，血氨正常的患者亦不能排除 HE；AST、ALT、T-Bil 反映肝功能，指标的升高都预示着肝细胞受到了损伤，是评估肝功能的常用指标；NCT- A 是传统纸一笔神经心理学测试中的一种，常用于门诊 MHE 的快速筛查，其正常值为 30~120 s，MHE 是 HE 发病过程中的一个非常隐匿的阶段，其定义为肝硬化患者出现神经心理学/神经生理学异常而无定向力障碍、无扑翼样震颤等，即认知功能正常，而且 MHE 的临床预后及生活质量均较肝硬化神经心理测试正常者差，所以对其的识别和防治尤为重要。

HE 患者肠道微生态系统紊乱可导致多种肠源性毒物（氨、苯二氮卓类

物质、内毒素等)产生增多及肠道吸收增多,在 HE 的发生发展过程中起着重要作用。DAO 是一种肠上皮细胞的内酶,临床实验及研究证实机体 DAO 水平可以反映肠黏膜损伤程度和修复能力,敏感性较高。而 TNF- $\alpha$  可通过损伤机体肠黏膜的微循环,大量释放体内的炎性介质、氧自由基及其他细胞因子等,破坏机体的肠黏膜屏障功能。因此,检测机体的血清内毒素水平、血浆 DAO 水平及 TNF- $\alpha$  水平可以作为测定和评价机体肠黏膜屏障功能的一类重要指标。

由表 3~表 5 可知,A、B 组患者在治疗前的基本情况是没有统计学差异的,使用最优实施例 1 配方的治疗组 1 和 11 分别在预防 HE 的发生和治疗 HE 中表现最好。对于预防 HE 的发生来说,通过比较 A 组患者治疗前后生化、HE 心理测量和肠黏膜损伤的指标变化,在接受治疗后,治疗组 1、3 患者各项指标水平较同组治疗前降低且低于对照组 9 治疗后,差异皆有统计学意义;治疗组 6、7 患者各项指标水平明显高于治疗组 1 治疗后,差异有统计学意义;治疗组 5 患者 BA、AST、ALT、T-Bil 和 NCT- A 水平与同组治疗前和对照组 9 治疗后相比,差异无统计学意义,且治疗组 5 各项指标水平明显高于治疗组 1 治疗后,差异有统计学意义。通过比较 A 组患者疗程开始 7 天内及治疗结束后两周内发生 HE 的情况可知,除了治疗组 1、2、3、4 没有发生 HE,治疗组 5、6 各有 1 例 HE 发生,治疗组 7、8 和对照组 9 各有 2 例 HE 发生,治疗组 5、6 和治疗组 7、8、对照组 9 患者 HE 的发生率不同,差异具有统计学意义。统计分析整体效果可以判断,治疗组 1 的疗效最佳,治疗组 2 和 4 的疗效仅次于治疗组 3,治疗组 5、6 的疗效不明显,治疗组 8 的疗效最差。分析 B 组 HE 的临床近期疗效可知,除治疗组 11、13、14 总有效率为 100%,治疗组 12 和 16 各有 1 例无效患者,总有效率为 80%,治疗组 15、17 总有效率为 60%,治疗组 18 和对照组 19 总有效率最低为 40%。比较 B 组患者治疗前后生化和肠黏膜损伤的指标,不难得出与 A 组基本保持效果一致的结果。

由此可见,不同灌肠液的理化性质和主要成分作为主要影响因素对于预防 HE 的发生和进展有不同影响。实施例 1~4 和对比例 1、2 都是以肌醇六磷酸为主要成分的灌肠液,其中实施例 1 和 3 的 pH 偏弱酸,pH 范围在 5.0-6.0 之间,此时最有利于肌醇六磷酸解离出氢根离子,中和  $\text{NH}_3$  的同时,溶液

中的肌醇六磷酸可以解离出更多的氢根离子，从而使得 pH 变化幅度不大，发挥到理想的氨清除能力。其渗透压较肠道细胞正常的渗透压 280~320 mmol/L 相比略高，溶液较高的渗透压不仅可以缓解肠道壁细胞因肠道产氨、内毒素聚集以及肠道炎性反应的作用而发生的水肿，还可以通过渗透作用减轻因肝脏失代偿而可能伴随的循环负荷，但是这种渗透作用因渗透压高出细胞可耐受的范围并不多，所以对肠道细胞的损伤并不明显，且通过肠黏膜损伤的指标可见还起到了明显的改善作用。结合肠道吸收物质的水平，配方中肌醇六磷酸的浓度保持在人体可接受范围内，且综合治疗效果来看实施例 1 的配方比例为最佳。相比之下，实施例 2 和 4 的 pH 都接近中性，渗透压都是 450mmol/L，较实施例 1 的 pH 都略高，渗透压也略高，实施例 2 的肌醇六磷酸的浓度较低，实施例 4 的肌醇六磷酸的浓度较高，最终结果虽然患者的各项治疗效果指标有所改善，但是却没有实施例 1 的效果好，仅次于实施例 3 的效果；对比例 1 的 pH 为 6.5，是所有以肌醇六磷酸为主要成分的灌肠液配方中 pH 最高的，同时肌醇六磷酸的浓度和渗透压也是最低的；对比例 2 和 4 的 pH 是所有以肌醇六磷酸为主要成分的灌肠液配方中 pH 偏低的，同时肌醇六磷酸的浓度和渗透压也是偏高的，以上两类配方与其他配方相比分别过碱、过酸，渗透压过低、过高，综合治疗效果并不明显，并且由于渗透压过低可能造成肠壁细胞吸水过多加重水肿和炎症反应，渗透压过高可能造成肠壁细胞失水过多而脱水死亡，都能够破坏肠道黏膜屏障的完整性，从而使得血氨浓度下降不明显，其他各指标的改善程度也受限，临床治疗的效率也随之降低。

对比例 3 是临床医生常使用的一种的配方，其主要成分是醋酸，对比例 4 是临床医生较少选择的中药灌肠液配方，其主要成分是偏酸性的大黄，它们的 pH 在所有配方中偏低，渗透压在所有配方中偏高，前者虽有一定疗效，但是相比于对比例 1、2 的配方综合疗效更差，尤其对于肠黏膜屏障的损伤更为严重，这与张风等人的研究基本一致(参考文献:张风,徐旭娟,沈美云.HE 食醋灌肠导致肠黏膜屏障损伤及改进方法[J].天津医药,2013,41(09):901-903+950.)；后者的疗效最差，可能与其渗透压过高，以及中药成分的药效发挥作用时间较长，整体药物作用表现不明显有关。

通过治疗组与对照组在治疗前后各指标的变化，可以反映出醋酸的疗效

次于肌醇六磷酸的原因：1) 醋酸酸化肠道的作用持续时间较短，其主要成分乙酸溶于水中是一元弱酸，每一分子乙酸最多可以解离出一个氢离子，在与  $\text{NH}_3$  的中和反应中溶液的酸性会逐渐减弱，随之清除氨的能力也会减弱；2) 醋酸对肠道内细菌的杀灭作用几乎是全菌谱的，会极大程度的破坏肠道正常菌落组成，从而增加细菌紊乱的可能，易引起机会性致病菌的繁殖从而打破肠道的生态平衡，并且醋酸没有肌醇六磷酸可以使产氨的肠道细菌数量降低且抑制产尿素酶细菌生长，促进非产尿素酶细菌生长的作用，故而不能发挥更大程度降低血氨的作用；3) 醋酸溶液由于过酸、渗透压过高对于肠壁细胞的损伤更大，肠道黏膜屏障的损伤可能加速血氨、细菌、内毒素、炎症介质等入血，加重全身症状，成为病情加重的一大原因，导致综合疗效不佳，而肌醇六磷酸有抗氧化和抑制炎症发生的作用，无论是作用于局部受损伤的肠壁细胞有保护作用，还是被吸收入血作用于肝脏、大脑等在 HE 中发生容易氧化应激和炎症反应的靶器官，都可以发挥一定的预防和治疗作用；4) 醋酸灌肠的清洁能力较为单一，且不够彻底，可能肠道残留有未消化的蛋白质、内毒素、残留血液等，不能被有效清除，而肌醇六磷酸有能力螯合肠道中因消化道出血而残留的血液、部分蛋白质及其分解后产生的氨基酸分子，形成有稳定盐连接的螯合物，使之更容易被清除出体内有证据表明 HE 患者体内芳香族氨基酸量较多，容易因代谢障碍，堆积在肠道从而通过入血而影响到神经功能，肌醇六磷酸溶液在 pH 达到 5-6 左右时能螯合出过多的芳香族氨基酸，并且其本身也作用于抑制神经炎症的机制，从而达到减轻 HE 神经、精神症状的作用；5) 醋酸灌肠液刺激肠壁的作用远大于实施例 1 的肌醇六磷酸灌肠液，它加速肠道蠕动速度，从而降低营养物质吸收率，蛋白质、脂肪、糖类等的流失量会增多，会造成肝硬化患者的肝脏负担加重，可能会有白蛋白降低、肝糖原加速分解等，肝脏处于高代谢状态，氧化应激反应增多，加重肝脏纤维化，患者整体营养水平也难以得到恢复，而实施例 1 的肌醇六磷酸灌肠液作用温和，肠道蠕动所造成的营养物质流失会减轻很多，并且主要螯合掉的是未被吸收的多余蛋白质、氨基酸、血液等可以温和的减轻肠道产氨，而且肌醇六磷酸可以促进机体内脂肪代谢，降低血脂、抑制胆固醇的生成，减轻 HE 患者肝脏的负担。

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。