

【临床研究】

作者简介:曹名波(1973-),男,河南信阳人,博士,副教授,副主任医师,研究方向:慢性肝病及内镜下治疗。

道微生态作用^[3]。但我国在这一领域研究较少。本研究通过对肝营养素干预肝硬化患者的生长激素 (growth hormone, GH) 和血清人胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 影响及临床疗效的研究,探索适合肝硬化患者的营养支持疗法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 5 ~ 10 月在河南省人民医院消化科选取符合入组标准的肝硬化患者 55 例。根据治疗方法不同将患者分为观察组 30 例和对照组 25 例。观察组男 18 例,女 12 例,年龄 28 ~ 74 岁,平均(49.57 ± 2.22)岁;对照组男 9 例,女 16 例,年龄 24 ~ 74 岁,平均(51.36 ± 2.26)岁。入组标准:诊断符合欧洲肝病学会慢性乙型肝炎防治指南(2009 年)肝硬化诊断标准^[4];Child-Pugh 分级 A、B、C 级均可,年龄 18 ~ 75 岁。排除标准:(1) 年龄 < 18 岁或 > 75 岁;(2) 孕产妇及哺乳期患者;(3) 合并肝癌或其他恶性肿瘤患者;(4) 住院时间 < 5 d;(5) 依从性差,不能坚持或不愿参与研究者。

1.2 方法 (1) 营养干预方法:观察组和对照组患者均给予常规饮食。观察组患者给予肝硬化常规治疗 + 肝营养素干预;对照组患者给予肝硬化常规治疗,白蛋白 < 28 g · L⁻¹ 的患者每周给予人血白蛋白(上海生物制品研究所有限责任公司,国药准字:S20043084)20 ~ 30 g。(2) 肝硬化常规治疗方案:保肝、降酶、退黄等,有腹水者给予利尿治疗。(3) 肝营养素干预:给予纽娃肝营养素(美国 Myer otec 生物国际公司)15 g,早晚各口服 1 次,疗程为 3 个月。

1.3 观察及测定指标 (1) 血清生物化学指标:丙氨酸氨基转移酶 (glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (glutamic-oxalacetic transaminase, AST)、血清总胆红素 (serum total bilirubin, TBIL)、血清白蛋白 (serum albumin, ALB)、前白蛋白 (prealbumin, PA)、血红蛋白 (haemoglobin,

Hb)、GH、IGF-1、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 等;(2) 人体测量学指标:体质量指数 (body max index, BMI)、三头肌皮褶厚度 (triceps skin fold, TSF)、上臂肌围 (mid-arm muscle circumference, MAMC) 等;(3) 肝功能评估标准:应用 Child-Pugh 评分分级,把患者分为 A、B、C 级;(4) 营养风险筛查:应用营养风险筛查工具 NRS-2002 评估患者有无营养不良风险;(5) 营养不良状况评估:应用主观全面评估法 (subjective global assessment, SGA) 评估患者的营养不良状况,分为无、轻/中度、重度;(6) 根据有无腹水及腹水严重程度,分为无、轻度、中/重度。2 组患者均在入组时与治疗 3 个月后测定以上各指标。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后血清生物化学指标变化情况 结果见表 1。观察组与对照组患者各项生物化学指标在治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),说明资料选取具有可比性。2 组患者治疗后 ALT、AST、HB 均有所改善,但与治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后 2 组患者 TBIL、ALB、PA、PT 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),且观察组患者治疗后较治疗前改善明显 ($P < 0.05$);2 组患者治疗后 GH 较治疗前均有所下降,但对照组患者治疗前后下降不明显 ($P > 0.05$),而观察组患者治疗后 GH 较治疗前下降明显 ($P < 0.05$),2 组患者治疗后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);2 组患者治疗后 IGF-1 较治疗前均有所上升,但对照组患者治疗前后上升不明显 ($P > 0.05$),而观察组患者治疗后较治疗前上升明显 ($P < 0.05$),且 2 组患者治疗后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者治疗前后血清生物化学指标变化情况
Tab.1 Comparison of the serum biochemical indices before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT/(U · L ⁻¹)	AST/(U · L ⁻¹)	TBIL/(μ mol · L ⁻¹)	ALB/(g · L ⁻¹)	PA/(mg · L ⁻¹)	HB/(g · L ⁻¹)	GH/(μ g · L ⁻¹)	IGF-1/(μ g · L ⁻¹)	PT/s
对照组	25									
治疗前		219.68 ± 57.14	187.20 ± 49.04	60.22 ± 11.23	29.64 ± 0.93	96.96 ± 9.45	109.04 ± 4.37	4.30 ± 0.48	28.47 ± 1.57	16.58 ± 1.13
治疗后		31.56 ± 2.59 ^a	37.88 ± 3.69 ^a	40.02 ± 4.97 ^a	32.41 ± 0.91	110.44 ± 7.95	119.40 ± 2.82	3.53 ± 0.37	55.79 ± 6.02	16.61 ± 0.59
观察组	30									
治疗前		119.40 ± 29.33	108.83 ± 17.67	94.63 ± 18.00	28.20 ± 0.80	79.37 ± 7.39	105.17 ± 4.27	5.14 ± 0.87	28.19 ± 1.53	17.20 ± 0.85
治疗后		27.90 ± 2.12 ^{ab}	34.40 ± 2.42 ^a	28.95 ± 3.79 ^{ab}	35.54 ± 0.80 ^{ab}	146.20 ± 9.08 ^{ab}	126.60 ± 2.54 ^{ab}	2.54 ± 0.20 ^{ab}	75.50 ± 6.19 ^{ab}	14.91 ± 0.42 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者治疗前后营养指标变化情况 结果见表 2。2 组患者治疗前 MAMC、TSF、BMI 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组患者治疗后

MAMC、TSF、BMI 均有所改善,但与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);而观察组患者治疗后 MAMC、TSF、BMI 改善明显,与治疗前比较差异均有

统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组患者治疗后 MAMC、TSF、BMI 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 2 组患者治疗前后营养不良状况、Child-Pugh 分级和腹水严重程度变化情况 结果见表 3。在治疗前,2 组患者营养不良状况、Child-Pugh 分级和腹水严重程度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在治疗后,观察组患者营养不良状况、Child-Pugh 分级和腹水严重程度改善情况均较对照组显著,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后较治疗前营养不良状况、Child-Pugh 分级和腹水严重程度改善情况均较对照组显著,差异有统计学意义 ($P <$

表 3 2 组患者治疗前后营养不良状况、Child-Pugh 分级、腹水程度变化情况

Tab.3 Comparison of malnutrition, Child-Pugh classification, ascites levels before and after treatment between the two groups

组别	n	营养不良			Child-Pugh 分级			腹水		
		无	轻/中度	重度	A 级	B 级	C 级	无	轻度	中/重度
对照组	25									
治疗前		8(32.0)	15(60.0)	2(8.0)	3(12.0)	13(52.0)	9(36.0)	7(28.0)	3(12.0)	15(60.0)
治疗后		8(32.0)	13(52.0)	4(16.0)	10(40.0)	7(28.0)	8(32.0)	10(40.0)	4(16.0)	11(44.0)
观察组	30									
治疗前		11(36.7)	17(56.7)	2(6.6)	4(13.3)	16(53.4)	10(33.3)	7(23.3)	6(20.0)	17(56.7)
治疗后		18(60.0) ^{ab}	12(40.0) ^a	0(0.0) ^{ab}	22(73.3) ^{ab}	5(16.7) ^{ab}	3(10.0) ^{ab}	22(73.3) ^{ab}	4(13.3)	4(13.3) ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

研究表明,60% ~ 100% 的失代偿期肝硬化及至少 20% 的代偿期肝硬化患者有 PCM^[5]。如何改善肝病患者的营养不良已经成为目前临床医师需要重视的问题。

肝硬化患者 GH/IGF-1 轴的变化反映着肝脏合成能力及肝硬化患者营养状况,对于肝硬化患者来说 GH/IGF-1 轴受到严重影响,表现在 GH 升高,IGF-1 下降,预示着肝硬化患者出现 GH 抵抗,可能导致严重的蛋白质分解代谢,对于不能进行肝活检的患者来说,IGF-1 也可以用来评估疾病严重程度^[6]。改善 IGF-1 可以有效地使肝硬化患者的肝细胞功能恢复,减少肝纤维化,改善营养不良状况^[7]。本研究发现给予肝营养素的观察组患者 GH 下降较对照组显著,治疗组患者 IGF-1 升高较对照组显著,表明肝营养素可以有效提高肝硬化患者的 IGF-1 水平。而患者肝功能、营养状况改善及腹水减少是由于 IGF-1 升高引起的,还是肝功能、营养状况改善引起 IGF-1 升高有待进一步研究。

BMI、TSF、MAMC 均是人体测量学评价营养状态的常用指标^[8]。本研究发现 BMI、TSF、MAMC 通过加强营养治疗后明显改善。Child-Pugh 分级标准是临床上常用的对肝硬化患者的肝脏储备功能进行量化评估的分级标准,对于肝硬化患者的临床预后有

一定指导意义。ALB 和 PA 主要有肝脏合成,其血清学水平的高低反映肝脏合成能力的强弱,并在一定情况下反映肝硬化患者营养不良的严重程度;TBIL 和 PT 也是临床上反应肝脏功能的主要指标。本研究中,观察组患者给予肝营养素干预后其 ALB、PA、TBIL 和 PT 指标均较对照组明显改善,说明肝功能得到很好修复。治疗 3 个月后观察组患者肝功能及腹水改善情况较对照组显著,说明肝营养素能够改善肝硬化患者的肝功能及减少肝硬化患者腹水的发生率。

表 2 2 组患者治疗前后营养指标比较

Tab.2 Comparison of nutrition indices before and after treatment between the two groups

组别	n	MAMC/cm	TSF/mm	BMI/(kg · m ⁻²)
对照组	25			
治疗前		21.76 ± 0.50	15.18 ± 1.59	24.19 ± 0.69
治疗后		21.25 ± 0.51	15.44 ± 0.74	23.46 ± 0.48
观察组	30			
治疗前		21.60 ± 0.36	15.03 ± 1.09	24.14 ± 0.54
治疗后		22.64 ± 0.46 ^{ab}	11.83 ± 0.88 ^{ab}	22.47 ± 0.50 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

SGA 是基于临床医师询问患者病史和体格检查的评估工具。主要内容包括近期体质量变化、膳食变化、胃肠道症状、活动能力及有无应激反应,并测量 TSF,观察肌肉消耗程度及有无踝水肿等 8 个因素。SGA 与其他营养指标的相关性好,是反映营养状况的综合指标,目前在肝病领域也得到广泛应用,被欧洲肠外肠内营养学会推荐应用于肝病患者的综合营养评估^[9]。欧洲营养风险筛查-2002 是由欧洲肠外与肠内营养学会于 2002 年推荐使用的营养风险筛查工具,该方法简单易行,可信度较高,可以很好地预测肝硬化患者的营养不良发生情况。本研究中 2 组患者治疗前后营养风险变化比较差异无统计学意义,可能与患者例数及观察时间等有关。本研究中,治疗 3 个月后观察组营养不良状况较对照组改善明显,说明肝营养素能够改善肝硬化患者的营

Ur 水平及下降率和 KT/V 值比较差异均无统计学意义。Cr 和 Ur 是小分子物质,3 种透析方法均可有效清除血液中的小分子物质,对小分子物质的清除效果相当。尽管高、低通量的透析器有着不同大小的筛孔,但其均是依靠弥散作用使小分子溶质清除。

CHD 每次会丢失 6~9 g 氨基酸,其中 HFHD 丢失的量比 CHD 更多,医师往往会担心蛋白合成由于氨基酸的丢失而不足,致使患者营养不良^[9]。本研究结果显示,3 组患者透析后血清 ALB 水平与透析前比较差异均无统计学意义,透析后 3 组患者血清 ALB 水平比较差异亦无统计学意义;可能与透析期间血液浓缩以及脱水有关。3 组患者透析后血清 ALB 水平校正值比较差异无统计学意义,提示高通量透析器对血清 ALB 水平影响不大。

综上所述,3 种方法均能有效改善患者电解质紊乱,清除血液中的小分子物质,且不会导致蛋白质大量丢失;但 HDF 和 HFHD 清除中分子物质的效果优于 CHD。

参考文献:

[1] Arnold R,Pussell B A,Pianta T J,*et al.* Effects of hemodiafiltration and high flux hemodialysis on nerve excitability in end-stage kidney disease[J]. *PLoS One*,2013,8(3):e59055.

[2] Patrier L,Dupuy A M,Granger V A,*et al.* FGF-23 removal is improved by on-line high-efficiency hemodiafiltration compared to conventional high flux hemodialysis[J]. *J Nephrol*,2013,26(2):342-349.

(上接第 421 页)

养不良状态。

肝硬化患者几乎都存在不同程度的营养不良状态^[10]。本研究可以看出肝营养素在改善肝硬化患者的肝功能及营养不良状况方面有很好的作用,特别是对血清 IGF-1 水平的提升发挥着重要作用,IGF-1 水平的提升促进肝细胞的再生及肝脏合成功能的改善,使血清 ALB 水平提高,使机体的营养状况得到提升,改善腹水情况,最终使患者体力、胃肠功能、食欲、体质量等得到改善,因此,在合理饮食的基础上给予肝营养素,既可改善营养不良状态,又可促进肝脏的修复和再生,从而达到了营养支持治疗的目的。

参考文献:

[1] 贾继东. 终末期肝病的诊疗现状[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15(6):401-402.

[2] 张淑芹,孙海英. 肠道营养干预对失代偿性肝硬化患者营养状况及肝功能的影响[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(10):769-771.

[3] Mathias P,Eduard C,Bernard C,*et al.* ESPEN guidelines on par-

[3] Petejova N,Martinek A,Zahalkova J,*et al.* Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*,2012,156(4):342-347.

[4] Chanchaoenthana W,Tiranathanagul K,Srisawat N,*et al.* Enhanced vascular endothelial growth factor and inflammatory cytokine removal with online hemodiafiltration over high-flux hemodialysis in sepsis-related acute kidney injury patients[J]. *Ther Apher Dial*,2013,17(5):557-563.

[5] Maheshwari V,Samavedham L,Rangaiah G P,*et al.* Comparison of toxin removal outcomes in online hemodiafiltration and intra-dialytic exercise in high-flux hemodialysis;a prospective randomized open-label clinical study protocol[J]. *BMC Nephrol*,2012,13:156.

[6] Lin S Y,Huang J C,Shen M C,*et al.* Piperacillin-induced thrombocytopenia reversed by high-flux hemodialysis in an uremic patient[J]. *Hemodial Int*,2012,16(Suppl 1):S50-S53.

[7] Charitaki E,Davenport A. Does hemodiafiltration reduce vascular stiffness measured by aortic pulse wave velocity compared with high-flux hemodialysis[J]. *Hemodial Int*,2014,18(2):391-395.

[8] Francisco R C,Aloha M,Ramon P S. Effects of high-efficiency post-dilution online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis on serum phosphorus and cardiac structure and function in patients with end-stage renal disease[J]. *Int Urol Nephrol*,2013,45(5):1373-1378.

[9] Orasan R A,Patiu I M,Anghel D,*et al.* Variation of clinical and laboratory features in chronic dialysis patients treated with high-flux hemodialysis after switching to online hemodiafiltration[J]. *Int Urol Nephrol*,2013,45(5):1415-1422.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

enteral nutrition hepatology[J]. *Clin Nutr*,2009,28(4):436-444.

[4] European Association for the Study of the Liver. Easl clinical practice guidelines;management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2009,50(2):227-242.

[5] 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.

[6] Takahashi Y. Essential roles of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the liver[J]. *Endocr J*,2012,59(11):955-962.

[7] Khoshnood A,Nasiri Toosi M,Faravash M J,*et al.* A survey of correlation between insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels and severity of liver cirrhosis[J]. *Hepat Mon*,2013,13(20):e6181.

[8] Caregaro L,Alberino F,Amodio P,*et al.* Nutritional and prognostic significance of insulin-like growth factor-I in patients with liver cirrhosis[J]. *Nutrition*,1997,13(3):185-190.

[9] Juakiem W,Torres D M,Harrison S A. Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease[J]. *Clin Liver Dis*,2014,18(1):179-190.

[10] Teisanu A,Andrei M,Arbanas T,*et al.* Nutritious status in cirrhotic paients[J]. *Maedica:Buchar*,2012,7(4):284-289.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:杨 博)