

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.13.010

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/detail//50.1097.R.20230222.1402.004.html>(2023-02-22)

## 支链氨基酸型肠内营养制剂联合益生菌对肝硬化失代偿期患者肝功能指标的影响\*

王翔宇<sup>1</sup>,朱文艺<sup>1</sup>,周洁<sup>1</sup>,杜珊珊<sup>1</sup>,何蔼<sup>2</sup>,王建<sup>1△</sup>

(陆军军医大学第二附属医院:1.营养科;2.消化内科,重庆 400037)

**[摘要]** **目的** 分析支链氨基酸(BCAA)型肠内营养制剂联合益生菌对肝硬化失代偿期患者肝功能的影响。**方法** 选取 2017 年 2 月至 2019 年 3 月重庆某三甲医院消化内科病区收治的肝硬化失代偿期患者 72 例,采用随机数字表法分为研究组和对照组,每组 36 例。对照组仅给予肝硬化失代偿期饮食指导,研究组在相同饮食指导基础上给予 BCAA 型肠内营养制剂联合益生菌治疗。比较两组患者治疗前后清蛋白(ALB)、前清蛋白(PA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)和直接胆红素(DBIL)等相关指标变化。**结果** 研究组患者干预后 ALB 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组患者干预前后 ALB、PA 变化幅度均明显大于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者干预前后 ALT、AST、TBIL、DBIL 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );研究组患者干预前后 TBIL、DBIL 变化幅度均明显大于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组患者干预前后肝功能相关指标均较干预前明显好转,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );对照组患者干预前后 ALT、AST、TBIL、DBIL 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** BCAA 型肠内营养制剂联合益生菌用于肠内营养支持可明显改善失代偿期肝硬化患者 ALB 水平,同时也有助于减轻失代偿期肝硬化患者的肝功能负担。

**[关键词]** 肝硬化失代偿期;支链氨基酸;益生菌;肠内营养**[中图法分类号]** R151.4+3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)13-1970-04

## Effect of branched chain amino acid type enteral nutrition preparation combined with probiotics on liver function indicators in patients with decompensated liver cirrhosis\*

WANG Xiangyu<sup>1</sup>, ZHU Wenyi<sup>1</sup>, ZHOU Jie<sup>1</sup>, DU Shanshan<sup>1</sup>, HE Ai<sup>2</sup>, WANG Jian<sup>1△</sup>

(1. Department of Nutrition; 2. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the effect of branched chain amino acid (BCAA) type enteral nutrition preparation combined with probiotics on the liver function in the patients with decompensated liver cirrhosis. **Methods** Seventy-two patients with decompensated liver cirrhosis treated in the gastroenterology department of a class 3A hospital of Chongqing from February 2017 to March 2019 were selected and divided into the study group and control group by adopting the random number table method, 36 cases in each group. The control group was only given the diet guidance during the decompensated period of liver cirrhosis, and the study group was given the BCAA enteral nutrition preparation combined with probiotics on the basis of the same diet guidance. The changes of serum albumin (ALB), prealbumin (PA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL) and direct bilirubin (DBIL) levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The ALB level after the intervention in the study group was significantly better than that in the control group with statistical difference ( $P<0.05$ ); the change range of ALB and PA before and after intervention in the study group was significantly greater than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The liver function related indicators after intervention in the study group were significantly improved compared with those before intervention, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ALT, AST, TBIL and DBIL in the control group had no statistical difference between before and after the intervention ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The enteral nutrition support

\* 基金项目:陆军军医大学临床新技术 2020 年度准入项目(XJSZR0880)。 作者简介:王翔宇(1989-),营养师,学士,主要从事加速康复外科及消化系统疾病的营养治疗工作与研究。 △ 通信作者, E-mail: wangjian\_1996@aliyun.com。

of BCAA type enteral nutrition preparation combined with probiotic could significantly improve the ALB level in the patients with decompensated cirrhosis, meanwhile also help to reduce the burden of liver function in the patients with decompensated cirrhosis.

**[Key words]** liver cirrhosis decompensated phase; branched chain amino acid; probiotics; enteral nutrition

有研究表明,营养不良在失代偿期肝硬化患者中普遍存在<sup>[1]</sup>。同时,有研究也发现,肝硬化患者出现营养不良是影响其预后的重要危险因素<sup>[2]</sup>,易导致患者住院时间增加、生存率降低等情况发生<sup>[3]</sup>。因此,对于失代偿期肝硬化患者营养不良状况的关注与及时纠正具有十分重要的意义。有研究表明,支链氨基酸(BCAA)除蛋白质成分的作用外,可能对慢性肝病患者具有药理营养素作用<sup>[4]</sup>。肝功能不全患者血液 BCAA 水平往往降低<sup>[5]</sup>,及时补充 BCAA 可纠正患者氨基酸的组成和营养状况,并能有效增加 Fischer's 比率和改善低蛋白血症<sup>[6]</sup>。有研究表明,多数肝硬化患者有反酸、嗝气、上腹饱胀等胃肠道功能紊乱的表现<sup>[7]</sup>,导致患者消化系统并发症,而针对肝硬化患者采用益生菌辅助治疗能显著改善肝硬化失代偿期患者消化道并发症和肝功能<sup>[8]</sup>。但 BCAA 联合益生菌干预肝硬化失代偿期患者的临床研究甚少见。本研究将 BCAA 联合益生菌用于肝硬化失代偿期患者的营养治疗,探讨 BCAA 型肠内营养制剂与益生菌短期联合干预的效果及对肝硬化失代偿期患者血浆蛋白水平和相关肝功能指标的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2019 年 3 月本院消化内科病区收治的确诊为肝硬化失代偿期患者 177 例。纳入标准:(1)符合《内科学》肝硬化失代偿期相关诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)NRS-2002 营养风险筛查评分大于或等于 3 分;(3)接受临床营养师肝硬化饮食指导和教育,摄入能达到要求并配合治疗者。排除标准:(1)伴活动性消化道出血、禁食、使用全合一静脉营养者;(2)经临床营养师前期评估摄入无法达标者;(3)严重肾功能不全患者;(4)严重营养不良患者;(5)患有甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、糖尿病等代谢紊乱者;(6)合并肝性脑病患者。采用随机数字表法分为研究组(88 例)和对照组(89 例)。临床治疗过程中因病情变化根据排除标准对照组剔除 53 例,研究组剔除 52 例,最终两组各纳入 36 例。对照组患者中男 27 例,女 9 例;平均年龄(60.28±10.3)岁。研究组患者中男 23 例,女 13 例;平均年龄(57.14±11.45)岁;两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究获本院医学伦理委员会审批(伦理审查编号:2022-研第 038-01)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗用制剂

(1)BCAA 全营养制剂(上海励成营养产品科技股份有限公司,产品标准代号 GB/T 29602):每 30 克提供能量 127.8 kcal,蛋白质 6.6 g,构成为碳水化合物 50.9%、蛋白质 20.6%、脂肪 28.5%;为全乳清蛋白配方,BCAA 占总蛋白的 45%以上;亮氨酸:异亮氨酸:缬氨酸=2:1:1;中链脂肪酸占总脂肪的 45%。(2)益生菌(上海励成营养产品科技股份有限公司,产品标准代号:Q/SHKJ 0003S)为七联菌(嗜酸乳杆菌、长双歧杆菌、副干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、发酵乳杆菌、瑞士乳杆菌、嗜热链球菌等),出厂活菌含量大于或等于  $1 \times 10^{10}$  CFU/2 g(条),添加低聚果糖与低聚异麦芽糖。

#### 1.2.2 治疗方法

两组患者在接受常规临床治疗基础上均接受营养科给予的肝硬化失代偿期饮食指导,全天按 30 kcal·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 的目标能量及 1.2 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 的目标蛋白质摄入;能量摄入中碳水化合物占 60%~65%,蛋白质占 10%~15%,脂肪占 20%~25%。膳食模式为半流质饮食:(1)主食选择粥类及面食,搭配适量蜂蜜或果酱;(2)蛋白质选择高生物价的蛋类、鱼虾类及禽类等;(3)蔬菜切碎、水果榨汁;(4)适当控制脂肪摄入。根据患者实际情况每人皆给予治疗饮食食谱,营养师床旁指导,并对各类食物摄入量给出推荐量,以便患者执行。研究组同时接受 BCAA 全营养制剂联合益生菌干预模式,且食谱与对照组比较,全天减少大米 50 g、豆腐 50 g、藕粉 40 g、鸡蛋 50 g、瘦猪肉 50 g(能量约 500 kcal,蛋白质 24 g),以平衡全天 BCAA 全营养制剂所提供的能量与蛋白质(能量 511.2 kcal,蛋白质 26.4 g),确保两组患者目标能量与蛋白质推荐保持一致。研究组干预方式为 BCAA 全营养制剂 30 g,每天 4 次;益生菌 2 g,每天 2 次,且肠内营养治疗时间为 7 d;对照组仅接受常规临床治疗及营养科给予的肝硬化失代偿期饮食指导,未接受肠内营养治疗。

#### 1.2.3 观察指标

观察两组患者干预前后蛋白指标[血清清蛋白(ALB)、血清前清蛋白(PA)]、肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)]等。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验;满足正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,不满足正态分布计量资料以中位数(四分

位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用  $t$  检验、成组  $t$  检验、秩和检验等。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 蛋白指标

两组患者干预前 ALB、PA 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );研究组患者干预后 ALB、PA 水平均明显高于干预前,且 ALB 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者干预后 PA 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );但研究组患者干预前后 ALB、PA 变化幅度均明显大于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 肝功能指标

两组患者干预前,以及干预后 ALT、AST、TBIL、DBIL 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );研究组患者干预后 ALT、AST、TBIL、DBIL 水平均明显高于干预前,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组患者干预后 ALT、AST、TBIL、DBIL 水平比较,差异

均无统计学意义( $P > 0.05$ );研究组干预前后 TBIL、DBIL 变化幅度均明显大于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 两组患者干预前后 ALB、PA 比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	研究组( $n=36$ )	对照组( $n=36$ )	$t$	$P$
ALB(g/L)				
干预前	31.05±4.68	31.77±3.97	-0.71	0.48
干预后	34.87±3.98	32.04±3.28	3.29	<0.01
$t$	-6.31	-0.47		
$P$	<0.01	0.64		
PA(mL/L)				
干预前	53.86±28.01	61.78±24.01	-1.29	0.20
干预后	65.00±33.95	57.89±22.85	1.04	0.30
$t$	-3.59	0.94		
$P$	<0.01	0.35		

表 2 两组患者干预前后肝功能指标比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

项目	研究组( $n=36$ )	对照组( $n=36$ )	$Z$	$P$
ALT(IU/L)				
干预前	37.50(23.10,104.33)	59.25(35.88,86.78)	-1.09	0.27
干预后	36.50(19.23,61.15)	51.75(26.53,81.58)	-1.38	0.17
$Z$	2.51	1.72		
$P$	0.02	0.09		
差值	7.75(0.18,34.58)	8.25(0.68,25.75)	-0.03	0.98
AST(IU/L)				
干预前	77.20(43.70,158.35)	92.80(51.65,126.55)	-0.29	0.77
干预后	62.55(37.78,96.13)	64.45(40.86,95.68)	-0.37	0.71
$Z$	2.63	1.46		
$P$	0.01	0.15		
差值	13.05(-3.08,44.93)	11.02(-3.38,50.90)	-0.16	0.87
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )				
干预前	82.60(31.60,140.33)	42.50(29.60,109.13)	-1.59	0.11
干预后	52.70(26.80,91.55)	44.25(33.03,102.58)	-0.26	0.80
$Z$	3.73	0.80		
$P$	0.01	0.43		
差值	10.95(-0.70,59.58)	-0.40(-17.55,12.23)	-2.62	0.01
DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )				
干预前	23.35(9.45,62.48)	15.05(6.38,53.70)	-1.86	0.06
干预后	17.95(9.55,39.83)	15.40(8.88,43.85)	-0.28	0.78
$Z$	3.08	0.76		
$P$	0.01	0.46		
差值	2.15(-0.65,22.10)	-1.25(-4.65,4.35)	-2.12	0.03

## 3 讨 论

肝硬化时由于肝脏代谢功能障碍,导致机体对营养底物的代谢发生紊乱,随着疾病进展,大多数肝硬

化失代偿期患者均处于高代谢状态,其中蛋白质-能量营养不良发生率高达 65%~90%,尤其是机体蛋白质营养水平低下<sup>[10]</sup>。伴随能量供给不足,鸟氨酸循环酶

系统受损,肠道内产氨增加,堆积并吸收入血,使肠内pH值改变,肠道菌群失调,肠道蠕动减弱,胆汁分泌不足,营养物质吸收障碍。同时,肠道微环境受到破坏,导致肠源性内毒素血症及炎性物质大量出现,加重了肝功能损伤,间接影响了营养物质的代谢<sup>[11]</sup>。

有研究表明,BCAA既能促进受损肝细胞的修复,降低氨基转移酶,提高肝细胞对胆红素的吸收转化<sup>[12]</sup>;又能增加真核启动因子4E-结合蛋白-1和核糖体蛋白S6激酶的产生,从而上调ALB的合成<sup>[13]</sup>。益生菌的应用可调节肠道微生态,减轻肠黏膜水肿,改善肠道屏障和吸收功能,转而促进营养底物的吸收<sup>[14]</sup>。经过治疗和肠内营养干预,研究组患者ALB、PA变化幅度明显大于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),证明BCAA联合益生菌能促进肠道对营养的吸收利用程度,从而更好地满足机体营养需求,从而更好地改善蛋白质水平。而两组患者干预前,以及干预后肝功能指标——ALT、AST、TBIL、DBIL水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),可能与本研究营养干预与观察时间较短及样本量较小有关。但同时本研究也发现,研究组患者干预后TBIL、DBIL变化幅度均大于对照组,且各项指标均较干预前明显好转,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而对照组患者干预后各项指标改善不明显,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。考虑胆红素在血液中主要与ALB结合为复合物进行运输,结合胆红素再经肠道随胆汁排入肠内,被细胞还原为尿(粪)胆素原,绝大部分尿(粪)胆素原随粪便排出。BCAA联合益生菌的肠内营养干预显著提高了ALB水平,在一定程度上促进了胆红素的结合和运输,降低了胆红素水平。本研究结果显示,即使使用BCAA型肠内营养制剂联合益生菌进行短期干预也可显著提高ALB水平,并对促进肝硬化失代偿期患者肝功能的恢复具有积极作用,患者依然可从中获益。当然本研究也具有一定局限性:(1)受限于排除标准,样本量相对偏少;(2)由于受患者条件和项目经费等限制营养干预与监测时间较短,且缺乏患者出院后的随访研究。今后将加大临床观察样本量,并随访患者出院后规范营养治疗情况及营养状况改善情况,以促进疾病康复。

## 参考文献

[1] 杨中菊. 肝硬化住院患者营养状况调查及与预后分析的临床研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2012.

[2] 王春艳,纪冬,陈国凤. 肝硬化营养不良的评价及治疗的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子

版),2014,7(3):44-51.

- [3] 曹海霞,范建高. 肝硬化患者营养评估及营养支持治疗[J]. 实用肝脏病杂志,2014,23(5):459-462.
- [4] 王芑,谢青. 支链氨基酸作为药理营养素在慢性肝病治疗中的应用[J]. 药学与临床研究,2011,19(6):481-484.
- [5] 缪明永. 氨基酸代谢与临床[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版),2008,2(1):58-61.
- [6] YATSUHASHI H, OHNISHI Y, NAKAYAMA S, et al. Anti-hypoalbuminemic effect of branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis is independent of dietary energy and protein intake[J]. Hepatol Res, 2011,41(11):1027-1035.
- [7] 兰燕,岳万中,梅浙川. 肝硬化失代偿期患者胃肠功能紊乱的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2009,8(2):19-20.
- [8] 付景,马金平,李净. 益生菌治疗乙肝后肝硬化失代偿期的临床应用[J]. 中国继续医学教育, 2019,11(10):136-137.
- [9] 施焯敏,盛吉芳. 肝硬化合并严重肝损伤并发感染的临床特点及危险因素分析[J]. 中国微生态学杂志,2018,30(5):570-575.
- [10] SASIDHARAN M, NISTALA S, NARENDHARAN R T, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients[J]. Trop Gastroenterol,2012,33(4):257-264.
- [11] 胡雯,于康. 医疗膳食学[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:259.
- [12] 孙勇. 肝硬化合并肝性脑病患者采取鼻饲支链氨基酸的临床意义研究[J]. 中国现代药物应用, 2020,14(21):167-169.
- [13] IJICHI C, MATSUMURA T, TSUJI T, et al. Branched-chain amino acids promote albumin synthesis in rat primary hepatocytes through the mTOR signal transduction system[J]. Biochem Biophys Res Commun,2003,303(1):59-64.
- [14] LIU Q, DUAN Z P, HA D K, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. Hepatology,2004,39(5):1441-1449.

(收稿日期:2022-10-18 修回日期:2023-02-17)

(编辑:刘绍兴)