

思美泰联合优思弗治疗肝炎肝内胆汁淤积的疗效观察

付建军 王鲁文 雷小平 刘立新 张伯钊 张斌

【中图分类号】R512.6 【文献标识码】B 【文章编号】1006-2483(2005)05-0064-02

腺苷蛋氨酸(思美泰)是临床上治疗肝炎肝内胆汁淤积较理想的药物之一^[1]。思美泰与其它药物联合应用是否能进一步提高疗效值得研究。自 2001 年 2 月以来,我们采用思美泰联合熊去氧胆酸(优思弗)治疗病毒性肝炎肝内胆汁淤积,取得良好疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择 120 例急、慢性肝炎并发肝内胆汁淤积患者,随机分为 A 组(思美泰联合优思弗治疗组)及 B 组(思美泰治疗对照组),各 60 例。急、慢性肝炎并发肝内胆汁淤积患者各组均为 30 例;其中,男性患者 20 例,女性患者 10 例。两组患者年龄均在 18~68 岁。两组患者在性别、年龄、病程、病原学分型及病情(主要临床症状和实验室指标)等方面均衡有可比性。所选患者均符合 2000 年第 10 次(西安)全国肝病学术会议修订的诊断标准^[2]。

1.2 治疗方法 A 组:采用思美泰冻干粉针剂(意大利雅培制药)1.0 g 加入 10% GS 250 ml 中静滴,1 次/d,并且口服优思弗胶囊 500 mg (2 粒),2 次/d,疗程 4 w; B 组:采用思美泰冻干粉(意大利雅培制药)1.0 g 加入 10% GS 250 ml 中静滴,1 次/d,疗程 4 w。两组均配合应用能量合剂、维生

素、还原型谷胱甘肽和/或白蛋白等,但不加用其他退黄和降酶的药物。

1.3 疗效评价 治疗开始后,每周定期观察症状、体征,治疗结束时各项临床症状、阳性体征消失或明显改善称为有效,据此计算症状和体征改善的有效率。于治疗后第 2、4 w 复查肝功能,观察治疗前后肝功能的变化,进行组间肝功能指标的改善及复常率的比较。于第 4 w 复查血常规、尿常规及肾功能,以判断有无明显的不良反应。

1.4 统计学分析 率的比较采用 χ^2 检验,均值的比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床症状、体征的疗效比较 在急性肝炎肝内胆汁淤积的治疗中,A、B 两组患者治疗后乏力、纳差、腹胀、恶心、呕吐和皮肤瘙痒、肝区隐痛等临床症状改善的有效率分别为 96.7% 和 90.0%,无显著性差异($P > 0.05$)。

在慢性肝炎肝内胆汁淤积的治疗中,两组患者治疗后上述症状改善的有效率分别为 93.3% 和 76.7%,有非常显著性差异($P < 0.01$)。肝、脾回缩的有效率分别为 83.3% 和 70.0%,有非常显著性差异($P < 0.01$) (表 1)。

表 1 两组患者临床症状、体征的疗效比较

组别	急性肝炎					慢性肝炎				
	例数	症 状		体 征		例数	症 状		体 征	
		例数	有效率(%)	例数	有效率(%)		例数	有效率(%)	例数	有效率(%)
A 组	30	29	96.7	27	90.0	30	28	93.3*	25	83.3*
B 组	30	27	90.0	25	83.3	30	23	76.7	21	70.0

注:与 B 组比较,* $P < 0.01$, $P > 0.05$

2.2 两组患者治疗前后肝功能的比较 在急性肝炎肝内胆汁淤积的治疗中,A 组患者治疗后血清总胆红素(TBil)、血清直接胆红素(DBil)、总胆汁酸(TBA)的下降优于 B 组($P < 0.05$)。

在慢性肝炎肝内胆汁淤积的治疗中,A 组患者治疗后肝功能各项指标与 B 组比较均有非常显著性差异($P < 0.01$),提示,思美泰联合优思弗治疗慢性肝炎肝内胆汁淤积更为理想(表 2、3)。

2.3 安全性 思美泰联合优思弗在治疗中未见明显不良反应,患者耐受性好。

3 讨论

腺苷蛋氨酸是存在于人体组织的一种生理活性分子,是由腺苷蛋氨酸合成酶催化蛋氨酸和三磷酸腺苷(ATP)而合成,它作为甲基供体和生理性巯基化合物(如半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽和辅酶 A 等)的前体参与体内重要的生化反应。如体内缺乏腺苷蛋氨酸,转甲基作用受限,肝细胞膜磷脂甲基化降低,膜流动性减弱, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵功能减弱,可导致肝细胞胆红素代谢障碍,肝细胞内胆汁淤积;如转硫基作用受限,肝细胞内半胱氨酸、牛磺酸及谷胱甘肽合成减少,可导致胆汁酸在肝细胞内积聚和解毒功能减弱而损伤肝细胞。此外,腺苷蛋氨酸还可能与对抗肿瘤坏死因子(TNF)的作用密切相关,它可抑制 TNF α 的表达,从而降低血清 TNF 水平,减轻肝内胆汁郁积和肝细胞损伤程度^[3]。因此,补充腺苷蛋氨酸将有助于增加肝细胞,防止胆汁淤积的

作者单位:433325 湖北省监利县第二人民医院(付建军、雷小平、刘立新、张伯钊、张斌);武汉大学人民医院(王鲁文)

能力,同时使巯基化合物合成增加,促进内源性解毒过程中巯基的合成,临床表现为黄疸消退,症状缓解和以TBIL、ALT下降为主的各项肝功能指标改善。研究证实:腺苷蛋氨酸在促进急、慢性肝炎肝内胆汁淤积患者的症状改善、黄疸消退及肝功能方面均优于门冬氨酸钾镁,尤其对慢性肝炎的疗效更明显^[1]。

表 2 急性肝炎肝内胆汁淤积患者治疗前后肝功能的比较 x ± s

组别	分类	TBil(μmol/L)	DBil(μmol/L)	TBA (μmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	ALB (g/L)
A 组(n= 30)	治疗前	158.28 ± 127.41	108.27 ± 91.32	148.96 ± 75.68	620.13 ± 531.09	512.38 ± 431.64	193.73 ± 84.27	37.92 ± 4.78
	治疗 2 w	79.54 ± 35.28	54.27 ± 29.17	42.82 ± 35.42	179.87 ± 154.61	92.46 ± 78.73	135.42 ± 48.76	41.35 ± 3.01
	治疗 4 w	37.39 ± 28.57	23.48 ± 20.86	18.70 ± 15.38	57.64 ± 47.14	42.15 ± 20.06	107.11 ± 51.24	39.33 ± 4.45
	复常率(%)	72.67	74.28	61.34	74.86	80.04	47.59	
B 组(n= 30)	治疗前	152.37 ± 136.94	111.21 ± 95.63	150.03 ± 72.52	598.94 ± 544.17	531.43 ± 428.92	187.67 ± 93.52	36.78 ± 3.97
	治疗 2 w	85.54 ± 41.32	56.77 ± 31.15	55.68 ± 30.75	168.19 ± 139.99	100.12 ± 64.58	141.34 ± 53.75	38.46 ± 4.85
	治疗 4 w	43.51 ± 32.65	25.61 ± 23.22	24.13 ± 18.42	55.53 ± 50.06	43.81 ± 27.54	110.00 ± 49.87	40.12 ± 4.61
	复常率(%)	68.92	72.64	53.77	75.06	78.92	46.81	

注:与B组比较:治疗前肝功能各项目比较,P值均>0.05;治疗后同期间比较以及复常率比较,*P<0.01,P<0.05,P>0.05

表 3 慢性肝炎肝内胆汁淤积患者治疗前后肝功能的比较 X ± s

组别	分类	TBil(μmol/L)	DBil(μmol/L)	TBA (μmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	ALB (g/L)
A 组(n= 30)	治疗前	235.34 ± 116.19	154.74 ± 87.56	138.15 ± 84.44	269.94 ± 246.61	257.72 ± 230.08	134.41 ± 41.00	35.04 ± 3.85
	治疗 2 w	121.53 ± 74.96*	77.66 ± 51.18*	87.72 ± 61.57*	173.34 ± 161.33*	136.88 ± 118.63*	111.88 ± 42.47*	35.27 ± 4.01
	治疗 4 w	76.89 ± 32.64*	51.76 ± 20.08*	61.54 ± 49.03*	120.04 ± 89.97*	89.67 ± 71.16*	102.28 ± 34.00*	38.18 ± 3.07
	治疗 6 w	43.37 ± 61.324*	21.81 ± 11.04*	42.05 ± 32.78*	45.34 ± 40.05*	35.55 ± 34.11*	79.95 ± 27.43*	38.87 ± 4.28
	复常率(%)	69.58*	75.55*	60.09*	69.31*	71.24*	58.44*	
B 组(n= 30)	治疗前	233.99 ± 120.07	150.56 ± 79.66	140.20 ± 76.49	271.05 ± 253.64	259.07 ± 235.73	130.91 ± 45.35	34.99 ± 4.01
	治疗 2 w	169.83 ± 87.13	120.74 ± 66.48	111.61 ± 76.33	198.67 ± 173.05	164.36 ± 109.95	125.54 ± 40.82	35.08 ± 3.87
	治疗 4 w	105.44 ± 51.37	84.31 ± 31.68	95.55 ± 54.26	153.22 ± 79.99	103.66 ± 80.02	111.36 ± 38.41	36.42 ± 3.57
	治疗 6 w	76.30 ± 25.67	51.16 ± 21.02	68.34 ± 33.71	85.55 ± 47.34	58.49 ± 40.09	88.78 ± 30.20	37.56 ± 4.38
	复常率(%)	55.87	69.25	49.33	54.57	58.61	46.37	

注:与B组比较:治疗前肝功能各项目比较,P值均>0.05;治疗后同期间比较以及复常率比较,*P<0.01,P<0.05,P>0.05

熊去氧胆酸是鹅去氧胆酸的 7-β 表异构物,它在肝内被有效地吸收,并主要与甘氨酸结合,随肠肝循环分泌入胆汁。研究表明,熊去氧胆酸具有促进胆汁转运、保护肝细胞、抗细胞凋亡、免疫调节等多种作用。熊去氧胆酸与疏水性胆汁酸相反,能增加胆固醇合成限速酶 HM GC oA 还原酶的活性,促进肝细胞合成胆固醇,由此增加胆汁酸的分泌。熊去氧胆酸通过刺激受损的肝细胞分泌胆汁酸和竞争性抑制回肠对内源性疏水性胆汁酸盐的吸收,从而使熊去氧胆酸成为血清和胆汁中的主要胆汁酸,通过竞争性取代细胞膜和细胞器上的毒性胆汁酸分子,阻止毒性胆汁酸对肝细胞和胆管细胞的直接损害,并通过与膜非极性结构域结合,吸附于膜的脂-水相界面,从而维持膜极性的稳定和阻止疏水性胆汁酸对膜的损害。

广泛的肝细胞凋亡是胆汁淤积性肝病的主要特征之一,熊去氧胆酸可减少胆汁酸盐诱导的体外培养鼠肝细胞的凋亡,可显著抑制离体肝细胞在促凋亡因素(如乙醇、FA SL 和 TGFβ 存在下的凋亡效应^[4])。维持线粒体膜的稳定和抑制线粒体膜通透性通道的形成是其抗凋亡的主要机制。另外,熊去氧胆酸可抑制疏水性胆汁酸诱导的 MHC I、II 类分子的

表达,由此减少了 CTL 细胞对肝细胞的损伤。
研究结果发现,思美泰联合优思弗治疗对急、慢性肝炎肝内胆汁淤积患者的疗效理想,在症状的改善、黄疸的消退和肝功能的恢复方面能够进一步提高疗效,尤其对慢性肝炎的疗效更为明显。两药联合应用起协同作用,无不良反应,安全性好。

【参考文献】

[1] 秦波,郭树华,赵有蓉,等.腺苷蛋氨酸治疗肝内胆汁淤积性病毒性肝炎疗效观察[J].中华肝病杂志,2000,8(3):158-160
[2] 中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病分会联合修订.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19:56-62
[3] Waston WH, Zhao Y, Chaw la RK. S-adenosylmethionine attenuates the lipopolysaccharide-induced expression of the gene for tumors necrosis factor alpha [J]. Biochem J, 1999, 342: 21-35
[4] Rodrigues CM, Fan G, Ma X, et al. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting mitochondrial membrane perturbation [J]. J Clin Invest, 1998, 101: 2790-2799

(收稿日期: 2004-12-13)
(本文编辑: 饶华)

名词释义

DOTS 策略

近年来,WHO 根据许多国家控制结核病的经验,提出了一个完善的现代结核病控制策略(DOTS, Directly Observed Treatment Short-course),它由五个要素组成:1. 政府的承诺;2. 痰涂片镜检;3. 看服(药)到口,不服不走,作好记录;4. 持续免费抗结核药的供应系统;5. 建立登记、报告和评价的监控系统。