

丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗肝炎后肝硬化患者高胆红素血症的效果观察

林 曼, 谢志伟, 施海燕, 李剑萍, 关玉娟

基金项目: 广东省科技厅科技计划项目(编号:20130319C)

作者单位: 510060 广东,广州市第八人民医院药物临床实验基地(林 曼),肝病科(谢志伟,施海燕,李剑萍,关玉娟)

作者简介: 林 曼(1974-),女,大学本科,学士学位,主管药师,研究方向:医院药学。E-mail:gz8hlm@126.com

[摘要] **目的** 观察丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗肝炎后肝硬化患者高胆红素血症的疗效。**方法** 将该院 2014-05~2015-11 收治的 62 例肝炎后肝硬化高胆红素血症患者随机分为观察组和对照组,各 31 例。观察组采用丁二磺酸腺苷蛋氨酸 1.0 g,1 次/d 治疗,对照组采用苦黄注射液 30 ml,1 次/d 治疗。两种注射液均加入 5% 葡萄糖注射液 250 ml 稀释后静脉滴注。两组基础治疗均为护肝治疗。观察 2 周、4 周后的疗效。**结果** 治疗 2 周时,观察组血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但碱性磷酸酶(ALP)及白蛋白(ALB)水平无明显差异($P > 0.05$)。治疗 4 周时,观察组 TBIL、DBIL、ALT、GGT、ALP 等指标水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),血清 ALB 水平高于对照组($P < 0.05$),且观察组 TBIL、DBIL、GGT、ALP 下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗肝炎后肝硬化患者疗效较好,具有良好的退黄作用,且可改善肝脏的合成功能。

[关键词] 丁二磺酸腺苷蛋氨酸; 肝炎后肝硬化; 高胆红素血症

[中图分类号] R 575.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)07-0603-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.07.01

Efficacy of ademetonine in treatment of hyperbilirubinemia in patients with posthepatic cirrhosis LIN Man, XIE Zhi-wei, SHI Hai-yan, et al. Drug Clinical Trial Center, the Eighth People's Hospital of Guangzhou City, Guangdong 510060, China

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy of ademetonine in treatment of hyperbilirubinemia in patients with posthepatic cirrhosis. **Methods** Sixty-two patients with posthepatic cirrhosis in our hospital from May 2014 to November 2015 were randomly divided into the observation group($n = 31$) and the control group($n = 31$). The patients in the observation group received ademetonine 1.0 g + 5% GS 250 ml, ivgtt, qd, and the patients in the control group were given Traditional Chinese Medicine Kuhuang injection 30 ml + 5% GS 250 ml, ivgtt, qd. Both of the two groups received the conventional liver-protecting treatment. The clinical effects were observed 2 and 4 weeks after the treatment. **Results** The levels of serum total bilirubin(TBIL), direct bilirubin(DBIL), alanine aminotransferase(ALT) and gamma-glutamyl transpeptidase(GGT) in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$) 2 weeks after the treatment, but there were no significant differences in the levels of alkaline phosphatase(ALP) and albumin(ALB) between the two groups($P > 0.05$). The observation group had lower levels of serum TBIL, DBIL, ALT, GGT and ALP($P < 0.01$), but higher ALB($P < 0.05$) than the control group four weeks after the treatment. The levels of TBIL, DBIL, GGT, and ALP decreased more greatly in the observation group than those in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Ademetonine has the actions of eliminating jaundice and improving liver synthetic function and therefore is effective in the treatment of the patients with posthepatic cirrhosis.

[Key words] Ademetonine; Posthepatic cirrhosis; Hyperbilirubinemia

肝炎后肝硬化尤其是失代偿期肝硬化是肝病患者的主要死亡病因之一,一旦进展为肝硬化,10 年

的生存率约为 80%,而出现失代偿期肝硬化,10 年的生存率仅为 25%^[1]。肝硬化是慢性肝细胞损伤

的结果,常有肝细胞对胆红素提取、结合、转运及排泄障碍,主要表现为高胆红素血症。研究发现肝炎后肝硬化患者合并胆红素血症的程度与肝细胞活动性炎症坏死程度及肝细胞内毛细胆管淤胆有关^[2]。腺苷蛋氨酸是存在于人体所有组织和体液中的一种生理活性分子,已有研究证实其在高胆红素血症治疗中具有良好的效果^[3-5]。本研究主要观察丁二磺酸腺苷蛋氨酸(思美泰)治疗肝炎后肝硬化患者高胆红素血症的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入标准:(1)诊断符合2000年制定的《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准^[6];(2)血清总胆红素(TBIL) > 171.1 μmol/L。排除标准:(1)对本制剂成分过敏者;(2)合并有严重心脑血管、呼吸系统疾病患者;(3)妊娠或有妊娠倾向的妇女;(4)合并肝癌的患者;(5)合并严重感染的患者。所选病例均为我院肝病科2014-05~2015-11收治的肝炎后肝硬化高胆红素血症患者,共62例,采用随机数字表法将患者分为观察组 and 对照组各31例。观察组男16例,女15例,平均年龄(34.77 ± 6.57)岁。对照组男18例,女13例,平均年龄(35.71 ± 6.63)岁。两组患者均有不同程度的疲乏、腹胀、食欲下降、黄疸和淤胆等临床表现。两组患者性别、年龄、临床表现及肝功能指标差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 观察组:丁二磺酸腺苷蛋氨酸冻干粉针剂(思美泰,德国基诺药厂生产,规格0.5 g,批号:30G508E02),治疗剂量1.0 g,1次/d。对照组:苦黄注射液(由苦黄、大黄等组成的复方中药制剂,常熟雷允上制药有限公司,规格:10 ml,国药准字Z10960004),治

疗剂量30 ml,1次/d,两种药物均用5%葡萄糖注射液250 ml稀释后静脉滴注,疗程为4周。两组基础治疗均为常规护肝、间断输注白蛋白、血浆及对症支持治疗,均不予肾上腺皮质激素和消炎利胆药退黄。

1.3 观察指标 观察患者临床表现及生化指标,临床表现包括疲乏、腹胀、食欲下降、黄疸及不良反应;生化指标包括治疗前、治疗2周、治疗4周时患者总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)。

1.4 生化指标检测方法 抽取患者空腹静脉血,离心分离血清,采用美国贝克曼公司生产的AU2700全自动生化分析仪检测生化指标。

1.5 统计学方法 应用SPSS13.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者治疗后疲乏、腹胀、食欲下降等不适症状均消失。治疗2周时,观察组TBIL、DBIL、ALT、GGT等指标水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组ALB、ALP水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗4周时,观察组TBIL、DBIL、ALT、GGT、ALP等指标水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),ALB水平高于对照组($P < 0.05$),且观察组TBIL、DBIL、GGT、ALP下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组ALT下降幅度差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组ALB升高幅度大于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后肝功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	时点	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	ALB(g/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)
观察组	31	治疗前	250.85 ± 68.48	161.44 ± 50.06	377.03 ± 203.94	32.26 ± 4.77	221.35 ± 80.29	263.23 ± 133.90
		治疗 2 周	105.91 ± 56.44 [△]	68.84 ± 36.69 [△]	152.03 ± 71.86 [*]	32.77 ± 4.21	120.24 ± 58.03 [△]	148.58 ± 49.52
		治疗 4 周	52.74 ± 16.48 [*]	34.28 ± 10.71 [*]	68.55 ± 29.33 [*]	35.77 ± 2.49 [△]	65.61 ± 27.97 [*]	80.48 ± 24.78 [*]
		治疗 4 周下降幅度	198.10 ± 71.18 [△]	127.16 ± 51.77 [△]	308.48 ± 205.13	-3.52 ± 3.36	155.74 ± 78.89 [△]	182.74 ± 124.82 [△]
对照组	31	治疗前	257.87 ± 102.99	167.46 ± 68.28	379.03 ± 196.27	31.29 ± 4.53	218.54 ± 92.97	254.19 ± 87.55
		治疗 2 周	155.67 ± 102.15	101.18 ± 66.40	242.97 ± 144.41	31.13 ± 4.19	154.38 ± 51.66	162.81 ± 56.98
		治疗 4 周	107.14 ± 58.38	69.64 ± 37.95	104.52 ± 41.21	33.77 ± 3.52	110.96 ± 53.67	127.58 ± 48.66
		治疗 4 周下降幅度	150.73 ± 84.33	97.82 ± 55.63	274.52 ± 195.29	-2.48 ± 3.24	107.58 ± 97.61	126.61 ± 73.75
<i>F</i> _{组间}		-	1.105	1.174	0.767	1.166	0.360	0.003
<i>F</i> _{时点}		-	125.152	116.177	59.643	3573.658	48.790	72.189
<i>F</i> _{组间×时点}		-	12.822	11.548	2.683	5.076	7.191	8.060
<i>P</i> _{组间}		-	0.297	0.283	0.385	0.285	0.551	0.954
<i>P</i> _{时点}		-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>P</i> _{组间×时点}		-	0.000	0.000	0.096	0.005	0.003	0.002

注:与对照组同一时点比较, [△] $P < 0.05$, ^{*} $P < 0.01$ 。正常参考值:TBIL 5.10~22.2 μmol/L,DBIL 0~6.8 μmol/L;ALT 男9~50 U/L,女7~40 U/L;ALB 40~55 g/L;GGT 7~45 U/L;ALP 35~135 U/L

3 讨论

3.1 丁二磺酸腺苷蛋氨酸(思美泰)是一种保肝利胆药物,主要成分是腺苷蛋氨酸,其药理机制主要为转巯基、转甲基和转丙氨基作用^[7,8];在肝内,腺苷蛋氨酸通过使质膜磷脂甲基化调节肝脏细胞膜的流动性,并且可通过转巯基反应促进解毒过程中硫化产物的合成,这些反应均有助于防止肝内胆汁淤积。舒雪保^[9]、谢敬东等^[10]报道丁二磺酸腺苷蛋氨酸在瘀胆性肝炎患者中有良好的退黄作用,且安全性高。而崔速南等^[11]发现丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗不仅可以提高患者 PTA、胆碱酯酶、胆固醇水平,改善患者的肝脏合成功能,而且还可以促进肝细胞的再生,加速肝功能的恢复。有研究发现丁二磺酸腺苷蛋氨酸 2 000 mg/d 治疗慢性肝内胆汁淤积的疗效优于 1 000 mg/d 及 500 mg/d,且无明显不良反应^[12]。

3.2 肝硬化是临床常见的疾病,可由病毒性、酒精性或免疫性因素引起,其合并黄疸者常见。胆汁淤积临床上主要表现为皮肤、巩膜黄染,甚至可伴有皮肤瘙痒,实验室指标主要表现为 TBIL、DBIL、GGT、ALP 升高。既往研究显示胆汁淤积可能与肝细胞质膜流动性改变、内源性胆汁酸代谢紊乱相关。急慢性肝炎患者炎症活动明显时,肝细胞大量损害,此时常伴有重度的肝内胆汁淤积,并易伴有腺苷蛋氨酸的缺乏,所以适量的补充外源性腺苷蛋氨酸,可使机体有足够的原料来改善胆汁淤积。

3.3 本研究纳入的患者 ALT、TBIL、DBIL 均升高明显,提示患者的肝细胞损害明显,并伴有显著的胆汁淤积。研究中采用丁二磺酸腺苷蛋氨酸及苦黄治疗肝硬化患者高胆红素血症,结果发现此两种药物均有护肝退黄利胆作用,尤以丁二磺酸腺苷蛋氨酸退黄利胆效果明显,与既往报道的丁二磺酸腺苷蛋氨酸均有良好的退黄效果相符;并且研究还发现丁二磺酸腺苷蛋氨酸可促进肝脏白蛋白的合成及具有降低转氨酶的作用。在整个治疗期间,应用丁二磺酸

腺苷蛋氨酸未出现明显的不良反应,患者耐受性较好。因此在治疗淤胆性肝炎尤其是胆红素升高的患者时,尽早应用丁二磺酸腺苷蛋氨酸,能减轻肝细胞损害,促使肝脏合成白蛋白,使肝脏代谢、解毒功能恢复正常,防止肝功能失代偿及肝功能衰竭的发生。

参考文献

- 1 Huang YW, Yang SS, Fu SC, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study[J]. Hepatology, 2014, 60(3): 807 - 814.
- 2 彭晓君,任永强,皋兰湘. 肝硬化患者高胆红素血症与肝脏病理组织学的关系[J]. 临床内科杂志, 2003, 20(3): 142 - 143.
- 3 王崇慧,郑三菊,占国清. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸对胆汁淤积性肝炎的疗效观察[J]. 临床消化病杂志, 2014, 26(4): 215 - 217.
- 4 庞国宏. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积性肝炎的效果及不良反应分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(24): 106 - 107.
- 5 陈淑敏,张国强,张伊辉,等. 腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗淤胆型病毒性肝炎的疗效观察[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(4): 405 - 407.
- 6 中华医学会传染病与寄生虫病分会,肝病学会联合修订. 病毒性肝炎防治方案[J]. 肝脏, 2000, 5(4): 257 - 262.
- 7 Purohit V, Abdelmalek MF, Barve S, et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(1): 14 - 24.
- 8 Petrossian T, Clarke S. Bioinformatic Identification of Novel Methyltransferases. Epigenomics[J], 2009, 1(1): 163 - 175.
- 9 舒雪保. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗瘀胆型病毒性肝炎的临床研究[J]. 当代医学, 2014, 20(18): 130 - 131.
- 10 谢敬东,赵钢德,谢青,等. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积型肝炎的临床疗效[J]. 肝脏, 2013, 18(8): 550 - 552.
- 11 崔速南,汪明明,崔海彬,等. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸对慢性重型乙型肝炎患者肝脏合成和再生功能的影响[J]. 新医学, 2012, 43(1): 36 - 38.
- 12 吴萍,武侠,张葆,等. 不同剂量丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗慢性肝内胆汁淤积的疗效观察[J]. 中国医药, 2011, 6(4): 402 - 403.

[收稿日期 2017-03-17][本文编辑 刘京虹]

《中国临床新医学》杂志编辑部启事

为了加强与市、县医疗单位的交流与合作,提高广大业务技术人员医学论文的写作水平,《中国临床新医学》杂志编辑部的有关专家将分期分批赴各市、县医疗卫生单位进行“医学论文写作”、“医学文献检索”和“医学统计学应用”等有关方面的学术讲课。各医疗卫生单位如有这方面的需求,敬请与编辑部联系。联系电话:0771-2186013。

• 本刊编辑部 •