

S-腺苷蛋氨酸治疗急性胆汁淤积性肝炎的疗效

卿松, 赵志海, 赵平, 靳雪源, 程勇前, 王建军, 丁宁 (解放军第302医院, 北京 100039)

摘要: **目的** 评估S-腺苷蛋氨酸治疗急性胆汁淤积性肝炎的效果及不良反应。**方法** 选择76例急性胆汁淤积性肝炎患者, 分为治疗组(47例)和对照组(29例)进行临床对比观察。对照组给予甘草酸二铵和茵栀黄治疗, 静脉注射4周; 治疗组在上述治疗基础上加用S-腺苷蛋氨酸, 1000 mg/d, 静脉注射4周。分别在不同时间点(第2、4、6周)针对临床症状、生化指标(TBil、ALT、AST、ALP、GGT)及不良反应进行观察。**结果** 与治疗前TBil水平比较, 治疗第2、4、6周时的TBil降幅率治疗组分别为46%、77%、92%, 对照组分别为37%、60%、90%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组临床症状均有改善, 皮肤瘙痒改善率治疗组为70.0%, 对照组为45.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** S-腺苷蛋氨酸退黄疸速度快, 尤以前4周下降速度快, 同时对改善胆汁淤积性肝炎患者的皮肤瘙痒有显著疗效, 且无明显不良反应。

关键词: 肝炎, 急性; 胆汁淤积; S-腺苷甲硫氨酸; 胆红素

Effect of S-adenosyl methionine on acute cholestasis hepatitis patients

QING Song, ZHAO Zhi-hai, ZHAO Ping, JIN Xue-yuan, CHENG Yong-qian, WANG Jian-jun, DING Ning (*The 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China*)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect and adverse events of S-adenosyl methionine on acute cholestasis hepatitis patients. **Methods** Total of 76 patients with acute cholestasis hepatitis were randomly divided into two groups: the control group (29 cases) were intravenously injected with diammonium glycyrrhizinate and Yinzhihuang, while the S-adenosyl methionine therapeutic group (47 cases) were treated with S-adenosyl methionine (1000 mg/d) besides the above medicines. After treatment for 2, 4 and 6 weeks, the manifestations changes were estimated and the clinical symptoms, serum parameters of liver function (TBil, ALT, AST, ALP, GGT) and adverse events were detected for both groups. **Results** After treatment for 2, 4 and 6 weeks, descents of serum TBil in the therapeutic group were 46%, 77%, 92%, respectively, which were 37%, 60% and 90% in the control group. Clinical symptoms were improved in both groups. The improvement rate of skin pruritus in therapeutic group (70.0%) was significantly higher than that in control group (45.0%). **Conclusions** S-adenosyl methionine can decrease jaundice rapidly, especially in 4 weeks, also it may improve skin pruritus significantly and no serious adverse events were reported.

Key words: Hepatitis, acute; Cholestasis; S-adenosyl methionine; Bilirubin

胆汁淤积性肝炎可由多种病因引起, 临床上以长期持续高胆红素血症为特征, 由于血清胆红素水平高、持续时间长, 肝细胞氧自由基生成, 可进一步加重肝损害, 甚至导致肝纤维化^[1,2]。胆汁淤积的治疗不仅要针对肝功能指标, 还应改善瘙痒、消化道等症状, 目前尚无特效疗法, 本研究对47例应用S-腺苷蛋氨酸(思美泰)治疗的急

性胆汁淤积性肝炎患者进行临床疗效观察, 发现S-腺苷蛋氨酸退黄速度快且较为安全。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2002年3月至2006年12月的76例临床诊断为急性胆汁淤积性肝炎的住院患者, 随机分为S-腺苷蛋氨酸治疗组和常规治疗组。诊断根据2000年中华医学会传染病与寄生虫病学会病毒性肝炎防治方案(试行)中胆汁淤积性肝炎诊断标准。治疗组47例, 男:女为40:7, 年

龄10~64岁,平均(41±11)岁。对照组29例,男:女为22:7,年龄12~61岁,平均(40±10)岁。两组患者的性别、年龄、病程、病情等因素差异均无统计学意义。

1.2 治疗方案 对照组:甘草酸二铵150 mg,静脉注射,每日1次;茵栀黄30 ml,静脉输注,每日1次,治疗4周,视情况加用中药或激素治疗。治疗组:在上述治疗基础上加用S-腺苷蛋氨酸1000 mg/d,静脉输注,治疗4周。

1.3 肝功能情况 两组患者治疗前TBil、DBil、PTA、ALP、GGT、TBA、TC、TG情况见表1、表2。

1.4 临床症状 两组患者治疗前,尿黄、乏力、纳差及灰白便等症状的发生率情况见表3。

1.5 病因诊断 两组患者药物性肝炎、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化及各型病毒性肝炎等病因诊断见表4。

1.6 观察评估指标 ①生化指标:分别在不同时

间点(第2、4、6周)观察TBil、ALT、AST、ALP、GGT各项指标;②临床症状改善程度;③不良反应;④效果判定标准。显效:症状消失,ALT、TBil恢复正常;有效:症状消失,ALT、TBil经治疗下降≥50%以上;无效:未达到上述效果。

1.7 统计学处理 采用11.0统计学软件进行数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能恢复情况 治疗4周后,两组患者肝功能均有明显改善,ALT、AST、TBil、TBA、ALP、GGT水平均较治疗前明显下降。两组ALT、AST下降幅度差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗组TBil、ALP、GGT降幅率和速度均明显高于对照组,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5、表6。

表1 两组患者治疗前生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

	TBil (μmol/L)	DBil (μmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	PTA (%)
治疗组 (n = 47)	311.0 ± 149.0	233.2 ± 89.4	60.6 ± 9.1	35.4 ± 4.3	112.0 ± 35.0
对照组 (n = 29)	284.8 ± 159.4	213.0 ± 100.6	539.4 ± 575.8	329.3 ± 318.8	102.0 ± 30.0
<i>t</i>	0.855	0.956	-36.456	-22.522	0.687
<i>P</i>	0.395	0.342	0.000	0.000	0.494

注: TBil (总胆红素)、DBil (直接胆红素)、ALT (丙氨酸氨基转移酶)、PTA (凝血酶原活动度)

表2 两组患者治疗前生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

	ALP (U/L)	GGT (U/L)	TBA (μmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
治疗组 (n = 47)	202.0 ± 91.0	199.0 ± 113.0	133.0 ± 58.0	4.7 ± 2.6	3.7 ± 1.7
对照组 (n = 29)	212.0 ± 157.0	202.0 ± 189.0	137.0 ± 77.0	4.8 ± 3.6	3.5 ± 1.6
<i>t</i>	-0.468	-0.121	-0.275	-0.007	0.014
<i>P</i>	0.641	0.904	0.784	0.994	0.989

注: ALP (碱性磷酸酶)、GGT (γ-谷氨酰转肽酶)、TBA (总胆汁酸)、TC (总胆固醇)、TG (甘油三酯)

表3 治疗前两组患者临床症状发生率比较(%)

	尿黄	乏力	纳差	灰白便	皮肤瘙痒	恶心、呕吐	腹胀	肝肿大
治疗组	100.0	80.8	74.4	40.4	38.3	17.0	14.9	6.3
对照组	100.0	72.4	55.2	34.5	27.6	24.1	13.8	3.4
χ^2	0.547	0.735	3.025	0.268	0.914	0.573	0.017	0.309
<i>P</i>	0.459	0.329	0.082	0.604	0.339	0.448	0.894	0.577

治疗第2、4、6周，治疗组TBil较治疗前降幅率与对照组比较， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义，提示S-腺苷蛋氨酸退黄疸速度快，尤其是前4周下降速度快，可缩短住院治疗时间，增加患者信心，提高治疗的依从性。

两组患者治疗第2、4、6周，GGT和ALP降幅率与治疗前比较，治疗组的降幅率明显大于对照

组， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义。

2.2 临床症状改善情况 两组患者治疗后临床症状均有明显改善，其中皮肤瘙痒改善差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），其他临床症状改善差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表7。

2.3 不良反应 对照组2例患者发生低钾血症，考虑为甘草酸二铵引起的水钠潴留所致的低钾不良

表 4 两组患者病因诊断结果比较（ $n = 76$ ）

	药物性肝炎	自身免疫性肝炎	原发性胆汁性肝硬化	病毒性肝炎					
				乙型	戊型	乙型和戊型肝炎重叠	丙型	CMV肝炎	病原未定
治疗组	8	1	1	12	3	1	3	2	16
对照组	3	2	1	6	2	1	1	2	11
合计	11	3	2	18	5	2	4	4	27

表 5 两组患者治疗第4周肝功能恢复情况比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

	ALT* (U/L)	AST* (U/L)	TBil (μmol/L)	TBA (μmol/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
治疗组 ($n = 47$)	68.7 ± 82.1	67.2 ± 63.0	79.6 ± 55.3	53.7 ± 39.1	113.0 ± 79.5	117.6 ± 78.4
对照组 ($n = 29$)	76.8 ± 92.0	66.5 ± 100.0	116.8 ± 97.3	78.4 ± 56.5	169.0 ± 145.8	183.5 ± 170.9
t	-0.399	0.037	-2.126	-2.250	-2.169	-2.289
P	0.691	0.970	0.037	0.027	0.033	0.025

注：TBil（总胆红素）、DBil（直接胆红素）、ALT（丙氨酸氨基转移酶）、ALP（碱性磷酸酶）、GGT（γ-谷氨酰转肽酶）；
* $P > 0.05$

表 6 两组患者治疗第2、4、6周TBil、GGT、ALP降幅率（%）比较

		TBil	GGT	ALP
	2周	46.0	34.7	22.8
治疗组	4周	77.0	41.3	34.2
	6周	92.0	52.3	38.6
对照组	2周	37.0	3.5	10.4
	4周	60.0	9.5	20.3
	6周	90.0	16.4	20.3
t		6.533	22.940	8.315
P		0.022	0.001	0.014

注：TBil（总胆红素）、GGT（γ-谷氨酰转肽酶）、ALP（碱性磷酸酶）

表 7 两组患者治疗4周后症状改善率（%）

	尿黄	乏力	纳差	灰白便	皮肤瘙痒*	恶心呕吐	腹胀	肝肿大
治疗组	95.0	80.0	84.0	100.0	70.0	100.0	100.0	100.0
对照组	90.0	77.6	80.0	100.0	45.0	100.0	100.0	100.0
χ^2	0.318	0.052	0.009	0.060	4.016	0.060	0.060	0.060
P	0.512	0.819	0.923	0.806	0.045	0.806	0.806	0.806

注：* $P < 0.05$

反应,口服补钾药物后血钾水平很快恢复。治疗组未见明显不良反应。

3 讨论

急性胆汁淤积性肝炎的病因非常复杂,包括感染性、药物性、酒精性、自身免疫性、遗传性、妊娠性和手术等。在我国,最常见原因是病毒感染,其次是药物和自身免疫性疾病。在本组观察中,病毒感染引起急性胆汁淤积性肝炎占80%。胆汁淤积发生机制主要有肝细胞受损,毛细胆管受损阻塞,胆汁分泌、排泄障碍,胆栓形成引起胆汁淤积。同时磷脂与胆固醇是决定细胞膜脂质双层结构流动性的主要因素,如果细胞膜流动性下降可导致细胞膜上的 Na^+/K^+ ATP酶的活性下降,引起膜电化学梯度改变而使胆汁运输系统发生故障,导致肝血窦系统中摄取胆盐减少,胆汁流动减慢,可出现肝内胆汁淤积^[4]。胆汁淤积性肝炎急性期黄疸持续不降或进行性加深,易出现并发症,导致肝病重型化,也更易导致肝纤维化。因此退黄治疗显得尤为重要,但目前尚无特效疗法。临床观察表明,S-腺苷蛋氨酸用于治疗胆汁淤积性肝炎具有明显效果,特别是降低TBil、GGT、ALP及改善临床症状均优于对照组,缩短了治疗时间。在胆汁淤积性肝炎发病过程中氧自由基对肝脏病理改变起着重要作用,腺苷蛋氨酸可抑制氧自由基形成,从而减轻肝纤维化的程度^[5]。据文献报道,S-腺苷蛋氨酸作为一种生理活性物质存在于人体所有组织和体液中,其除了作为一种甲基供体外,还控制着肝细胞生长和凋亡反应,肝细胞的再生必然使得S-腺苷蛋氨酸短时间内被耗竭,而S-腺苷蛋氨酸缺乏可能会导致病情恶化。所以补充外源性的腺苷蛋氨酸可以产生良好的治疗效果^[6,7]。S-腺苷蛋氨酸在体内主要有两种作用方式:一方面通过转甲基作用,提高肝细胞膜磷脂的甲基化,增加 Na^+/K^+ ATP酶的活性,加强细胞膜的流动性,从而帮助胆汁分泌,恢复胆汁流动,治疗和预防肝内胆汁淤积,恢复

肝功能;另一方面通过转硫基作用,腺苷蛋氨酸增加了肝脏中主要解毒化合物的能力,比如半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽和硫酸盐,降低胆汁酸的毒性,抗氧化,对抗自由基,从而提高了肝脏解毒的能力^[8]。在本组观察中,S-腺苷蛋氨酸治疗可以明显降低TBil、ALP、GGT,改善肝内胆汁淤积。S-腺苷蛋氨酸退黄疸速度快,特别是前4周下降速度快,可缩短住院治疗时间,增加患者信心,提高治疗的依从性。其次,S-腺苷蛋氨酸在改善胆汁淤积性肝炎的皮肤瘙痒症状方面有显著疗效,在治疗组47例患者中皮肤瘙痒症状改善率可达到70%。另外,S-腺苷蛋氨酸无明显不良反应,患者临床应用耐受性较好。

因此,治疗肝内胆汁淤积性病毒性肝炎,S-腺苷蛋氨酸是目前临床上较理想的药物之一。在常规保肝、降酶治疗的基础上联合应用S-腺苷蛋氨酸治疗可以提高疗效,缩短疗程,同时又无明显不良反应,患者耐受性较好,更便于临床危重患者应用。

参考文献

- [1] Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress[J]. *Mol Aspects Med*,2000,21:49-98.
- [2] Sokol RJ, Devereaux M, Dahl R, et al. "Let there be bile"-understanding hepatic injury in cholestasis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2006,43 Suppl 1:S4-S9.
- [3] Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2007,5:776-782.
- [4] 杨红莲,吴纯启,廖明阳. 肝内胆汁淤积发生机制的研究进展[J]. *毒理学杂志*,2007,21:65-68.
- [5] Copple BL, Jaeschke H, Klaassen CD. Oxidative stress and the pathogenesis of cholestasis[J]. *Semin Liver Dis*,2010,30:195-204.
- [6] Paus TC, Schneider G, Van De Vondel P, et al. Diagnosis and therapy of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Z Gastroenterol*,2004,42:623-628.
- [7] Lu SC, Mato JM. Role of methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine in alcohol-associated liver cancer[J]. *Alcohol*,2005,35:227-34.
- [8] 赵敏,于月成,吴维光,等. S-腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠肝内胆汁淤积症疗效观察[J]. *第四军医大学学报*,2006,27:258-260.