

S-腺苷蛋氨酸临床应用研究进展

王建军, 赵平(解放军第302医院国际肝病诊疗中心, 北京 100039)

S-腺苷蛋氨酸是蛋氨酸和三磷酸腺苷(ATP)在腺苷蛋氨酸酶作用下产生的化合物,是存在于人体所有组织和体液中的一种生理活性物质。其作为甲基供体(转甲基作用)和生理性疏基化合物(如半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽和辅酶A等)的前体(转疏基作用),参与体内重要的生化反应。对细胞膜磷脂的甲基化作用有利于恢复膜的流动性及钠泵、 $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 转运活性及胆汁的排泄。通过甲基化作用灭活儿茶酚雌激素,阻止雌激素对胆汁、胆盐成分的不良影响,恢复肝 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性;通过转疏基反应,促使胆汁酸经硫酸化途径转化,改善胆汁酸代谢系统的解毒功能。临床上可应用于酒精性肝病、肝内胆汁淤积、妊娠脂肪肝等多种疾病的治疗,取得较好的疗效,本文对S-腺苷蛋氨酸的临床应用进展加以综述。

1 S-腺苷蛋氨酸治疗病毒性肝炎

病毒性肝炎是常见的肝脏损伤性疾病,常见的病原有甲、乙、丙、戊型肝炎病毒感染及其他一些嗜肝病毒感染。许多肝炎病毒感染,尤其是急性感染期间常表现胆汁淤积性黄疸,许多研究表明S-腺苷蛋氨酸对于治疗急性及慢性病毒性肝炎肝功异常疗效显著。

慢性乙型肝炎病毒感染为最常见的肝炎病毒感染。王厚安等^[1]将92例慢性乙型肝炎高度黄疸患者随机分为两组,治疗组47例,对照组45例。在使用甘草酸二铵、还原型谷胱甘肽及促肝细胞生长素治疗基础上,治疗组应用S-腺苷蛋氨酸,对照组加用门冬氨酸钾镁治疗作为对照,疗程4周。结果提示治疗组对慢性乙型肝炎高度黄疸的

疗效优于对照组($P < 0.01$)。提示S-腺苷蛋氨酸在治疗慢性乙型肝炎高度黄疸时,疗效较好。张俊明等^[2]研究发现S-腺苷蛋氨酸对于慢性黄疸型病毒性肝炎的疗效更为突出。且在使用S-腺苷蛋氨酸治疗过程中未发生任何不良反应,检查血、尿常规和肾功能也未见有药物引起的不良影响。因此,S-腺苷蛋氨酸可作为黄疸型病毒性肝炎患者治疗的首选药物之一。

发展为慢性重型肝炎往往提示预后不良。张学军等^[3]对98例慢性重型肝炎患者在综合治疗的基础上,随机分为治疗组和对照组,各49例,治疗组应用S-腺苷蛋氨酸1000 mg,静脉滴注,1次/d,持续2~4周,对照组则未加用S-腺苷蛋氨酸治疗,对两组患者进行对照分析。结果发现治疗组临床症状、肝功能改善明显,随访5年,治疗组效率明显高于对照组。提示S-腺苷蛋氨酸对慢性重型肝炎有较好的治疗作用。浦永兰等^[4]通过与苦黄对照研究发现S-腺苷蛋氨酸在减轻皮肤瘙痒、降低血清胆红素和降低ALP、 $\gamma\text{-GT}$ 、TBA等方面以及综合疗效明显优于对照组,S-腺苷蛋氨酸治疗重度瘀胆型病毒性肝炎疗效较好,在减轻皮肤瘙痒、降低血清胆红素以及肝功能 $\gamma\text{-GT}$ 、AKP、TBA等指标恢复方面明显优于苦黄对照组,且使用安全,无明显不良反应,不失为治疗瘀胆型病毒性肝炎的较理想选择。

由于机体功能衰退,老年戊型病毒性肝炎患者易出现肝内胆汁淤积,黄疸持续时间长,肝功能恢复慢,治疗效果较年轻人差,Kiiber等^[5]研究发现,各种肝病患者血清血小板激活因子(PAF)含量增高,其中淤胆型肝炎最为显著。PAF含量增高后不仅激活血小板,增加血栓素A2生成,形成微血栓,造成微循环障碍,而且还会

活化多形核细胞使之聚集,并促进其与肝窦内皮细胞的黏附而损害内皮细胞。此时可采用低分子肝素钠针进行对症治疗。赵钰等^[6]研究表明,S-腺苷蛋氨酸联合低分子肝素钠可以明显改善患者TBil、 γ -GT、ALP、TBA水平,而且较单用S-腺苷蛋氨酸效果更为明显。邵刚等^[7]研究发现S-腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗老年戊型肝炎胆汁淤积症疗效迅速可靠。

小儿肝病方面,人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染是新生儿、婴儿的重要病原之一。CMV感染最常侵犯肝脏引起巨细胞病毒性肝炎,表现为黄疸、肝大、肝酶增高及胆汁淤积,严重可导致胆汁淤积、肝纤维化甚至胆管闭锁,预后不良。严重影响小儿身体健康及人口生存质量。袁传弟等^[8]将38例婴儿CMV肝炎患儿随机分为治疗组20例与对照组18例。两组均给予更昔洛韦等综合对症治疗。治疗组在此基础上加用S-腺苷蛋氨酸治疗。结果提示治疗组与对照组治疗2周后TBil及TBA改变差异有显著统计学意义($P < 0.05$),两组黄疸开始消退时间、黄疸完全消退时间差异有统计学意义($P < 0.01$)。这项研究提示S-腺苷蛋氨酸作为外源性腺苷蛋氨酸可以补充肝损害患儿体内缺少的内源性腺苷蛋氨酸,有效减少胆酸肠肝循环,保护受损的肝细胞,促进黄疸消退。另外,严媚等^[9]研究发现,S-腺苷蛋氨酸治疗婴儿肝综合征也有明显疗效。

2 S-腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病

近年来,酒精性肝病在我国发病率逐渐提高,目前在所有肝病病例中仅次于病毒性肝炎居第二位。酒精性肝病分为三类:即酒精性脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化。酒精性肝病的诊断首先依据长期大量饮酒史,一般每日饮酒80~150 g,连续5年即可造成肝损害,大量饮酒20年以上,40%~50%会发生肝硬化。肝活检对酒精性肝病有肯定价值,其他生化检查如酒精性肝炎可能引起腺苷蛋氨酸代谢异常,使其在肝脏中的合成和供应减少,转甲基化和转硫化作用出现障碍,导致胆汁流动异常和肝损害以及肝脏解

毒能力下降。S-腺苷蛋氨酸可起到抗感染、补充肝脏活性分子及改善肝功能的作用,并能减轻多种有毒物质对肝细胞的损害^[10]。邢全台等^[11]的研究结果表明:S-腺苷蛋氨酸用于治疗酒精性肝病具有良好疗效,治疗后ALT、AST、 γ -GT下降明显,临床显效率及肝功好转率均优于对照组,并且治疗过程中未见明显不良反应。岑柏春等^[12]研究发现S-腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝炎患者能显著改善其纳差、恶心、呕吐、乏力、腹胀、皮肤瘙痒等症状,同时在降低血清胆红素以及改善肝功能等方面具有良好的效果,并且使用安全,治疗过程中未发现明显不良反应。但是酒精性肝炎的治疗,戒酒极其重要,也是其最基础治疗方法。

3 S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP),是一种特发于妊娠的疾病,以妊娠中晚期孕妇发生皮肤瘙痒、黄疸伴肝功能生化指标异常为特征。ICP孕妇可能因凝血功能障碍致产后出血,对胎儿影响更甚,可导致早产、胎儿宫内窘迫、死胎、死产等,特别是妊娠晚期易突发胎儿死亡。近年来研究发现,S-腺苷蛋氨酸是存在于人体所有组织和液体中的一种生理活性分子,作为甲基供体和生理性巯基化合物的前体,参与体内重要的生化反应,若体内S-腺苷蛋氨酸缺乏,肝细胞内半胱氨酸、牛磺酸和谷胱甘肽合成减少,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。其抗胆汁淤积的机制包括改善膜流动性,增强 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,保护细胞内微管、微丝及连接系统,增加胆汁酸的运输,以及补充谷胱甘肽以保持肝脏的解毒能力。S-腺苷蛋氨酸可以显著改善胆汁淤积的生化指标,改善瘙痒症状,因此认为S-腺苷蛋氨酸是治疗肝内胆汁淤积安全有效的药物之一。

朱芬芳等^[13]选择60例ICP患者,随机分为观察组(30例)和对照组(30例)两组。观察组联用S-腺苷蛋氨酸与熊去氧胆酸治疗10天,对照组单用熊去氧胆酸治疗10天。治疗前后分别检测两组患者TBA、TBil、ALT和AST,并进行瘙痒评

分;评价两组患者妊娠结局。结果两组患者治疗后瘙痒评分、TBA、TBil、ALT、AST的水平均较治疗前降低($P < 0.01$);观察组治疗后瘙痒评分、TBA、TBil、ALT、AST的水平较对照组下降明显,差异有显著性意义($P < 0.05$)。这些数据提示S-腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸是治疗ICP安全有效方法,可改善妊娠预后。姜群英等^[14]选择ICP患者使用S-腺苷蛋氨酸+熊去氧胆酸治疗,单纯应用熊去氧胆酸治疗的患者为对照,回顾性分析结果提示联合治疗组各项生化指标显著降低($P < 0.01$),瘙痒明显改善。未发现药物不良反应,新生儿预后良好,随访智力正常,表明联合治疗ICP可明显改善生化指标,促进胆酸和胆红素代谢,抑制胎盘合体滋养细胞过度凋亡,改善胎盘微循环及胎盘功能,延长孕周,改善产妇、新生儿预后,减少早产的发生,大大降低了围产儿病死率。另外,杜亚萍等^[15]研究发现S-腺苷蛋氨酸联合低分子肝素治疗ICP,可明显降低患者TBA水平,对降低肝脏转氨酶也有明显作用,少数患者经治疗后可痊愈;同时可明显降低新生儿羊水污染率,不增加孕妇分娩时的出血量,治疗过程中也未出现其他不良反应,效果优于常规治疗方法。汪芳等^[16]应用S-腺苷蛋氨酸联合地塞米松治疗ICP,发现对瘙痒症状缓解,肝脏转氨酶及胆汁酸下降方面有明显疗效,并且早产儿羊水污染率及早产率减少,未发现不良反应。这些研究均提示S-腺苷蛋氨酸在治疗ICP方面效果明显,无明显不良反应。

4 其他治疗方面

选择性经肝动脉插管灌注化疗栓塞术(TACE)是治疗中晚期原发性肝癌的有效方法之一,但化疗药品流入肝组织及正常肝脏组织细胞血运的栓塞还是会起不同程度的肝细胞损伤,甚至引起肝功能衰竭。所以在TACE治疗前后,对肝功进行评估,术后积极保护肝脏功能,加快肝功能恢复的速度,以免由于TACE对肝功的损害而导致严重并发症的发生,提高患者生存质量十分重要。钱永等^[17]回顾分析腺苷蛋氨酸在肝癌TACE围术期治疗中的疗效,发现腺苷蛋

氨酸在TACE围术期的治疗中,保护肝功效果明显,尤其对合并胆红素升高的患者有更好疗效。

各种原因导致的终末期肝病行原位肝移植的患者,术前一般都合并有严重的高胆红素血症。术后为保护移植肝的功能,减少高胆红素血症对移植肝的损伤,早期如何尽快降低血胆红素水平,缩短高胆红素血症的时间十分重要。曹经琳等^[18]研究发现,将20例肝炎后肝硬化合并高胆红素血症行原位肝移植的患者随机分为对照组、治疗组,每组10例。手术后第1天通过T管观察记录胆汁引流量、通过肝功能检查记录TBil后,开始给予对照组进行常规保肝治疗;治疗组在保肝治疗同时给予S-腺苷蛋氨酸治疗。分别于术后第3、7天通过T管观察记录胆汁引流量,通过肝功能检查记录血清TBil的变化。结果提示在原位肝移植术后早期应用S-腺苷蛋氨酸可明显促进胆汁分泌,降低血清TBil的水平,缩短高胆红素血症的时间,保护移植肝的功能,其疗效明显优于对照组($P < 0.05$),且治疗3天后即有明显疗效,用药7天血清TBil基本恢复正常。

通过对上述研究数据的分析,可见S-腺苷蛋氨酸在治疗急慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、妊娠期肝内胆汁淤积症方面均有良好的疗效,另外在TACE及肝移植术后肝细胞黄疸的治疗中也有良好的疗效。治疗过程中无明显不良反应。临床上具有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] 王厚安,刘辉. 思美泰治疗乙型慢性肝炎高黄疸92例疗效观察[J]. 中国医药导报,2010,7:83-84.
- [2] 张俊明. 思美泰治疗黄疸型病毒性肝炎的疗效观察[J]. 吉林医学,2009,30:1985-1986.
- [3] 张学军,张绍梅. 思美泰注射液治疗黄疸型肝炎的临床疗效[J]. 中国实用医药,2009,4:110-112.
- [4] 浦永兰. 思美泰治疗重度瘀胆型病毒性肝炎的疗效观察[J]. 苏州大学学报(医学版),2002,22:576-577.
- [5] Kiiber G, Wiebr C, Heuer C, et al. Evidence for systemic release of platelet activating actor in liver disease[J]. Hepatol,1996,23:127.
- [6] 赵钰. 思美泰联合低分子肝素钠治疗老年戊型病毒性肝炎肝内淤胆105例疗效观察[J]. 中国医药导报,2009,6:70-71.
- [7] 邵刚. 思美泰联合熊去氧胆酸治疗老年戊型肝炎胆汁淤积症的临床研究[J]. 医药世界,2007,2:92-93.
- [8] 袁转弟,谢丹宇,戴志辉. 思美泰治疗婴儿巨细胞病毒肝炎临床观察[J]. 现代医药卫生,2007,23:1433-1434.

- [9] 严媚, 李维城. 思美泰治疗婴儿肝综合征临床研究[J]. 新疆医学, 2002, 32: 1-2.
- [10] Lieber CS, Casini A, Decarli LM, et al. S-adenosyl-L-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon[J]. Hepatology, 1990, 11: 165-172.
- [11] 邢全台, 袁孟彪, 高新民. 思美泰治疗酒精性肝病疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2002, 11: 239-240, 242.
- [12] 岑柏春, 张谈. 思美泰治疗酒精性肝炎临床疗效观察[J]. 临床医学, 2007, 27: 38-39.
- [13] 朱芬芳, 彭美丽. S-腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J]. 海峡药学, 2009, 21: 118-120.
- [14] 姜群英, 段晓波, 司马玲, 等. 思美泰治疗妊娠期肝内胆汁淤积症临床分析[J]. 西北国防医学, 2006, 27: 59-60.
- [15] 杜亚萍. 思美泰联合低分子肝素治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J]. 四川医学, 2009, 30: 1418-1420.
- [16] 汪芳. 思美泰联合地塞米松治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床研究[J]. 中国初级卫生保健, 2009, 23: 103-104.
- [17] 钱永, 高众, 徐红. 腺苷蛋氨酸在肝癌TACE围手术期治疗中的疗效[J]. 中国医疗前沿(上半月), 2009, 4: 56, 11.
- [18] 曹经琳, 窦剑, 高庆军, 等. 腺苷蛋氨酸在原位肝移植术后早期利胆作用的疗效观察[J]. 河北医药, 2005, 27: 748-749.

收稿日期: 2010-11-23

• 消息 •

《医学参考报·感染病学频道》2011年征稿启事

《医学参考报·感染病学频道》的办刊宗旨为全面快速报道全球感染病学信息资讯, 搭建与全球医学信息同步交流的平台, 为广大感染病工作者提供国内外最新的发展动态和信息支持, 为广大感染病患者提供最新的诊疗资讯。

《医学参考报·感染病学频道》每月出版1期, 为8开8版。具体版块设置如下:

头版——重大选题(新闻)报道: 感染领域重大的研究(新闻)报道

2版——热点聚焦: 感染领域最新报道

3版——基础研究: 传染病病原学, 病原生物学研究进展及现状

4版——科普讲坛: 感染病学相关的科普知识及患者教育

5版——科普讲坛: 感染病学相关的科普知识及患者教育

6版——临床研究: 近期新的临床试验、新技术、新方法报道

7版——预防控制: 常见及突发传染病的预防控制, 临床相关诊断标准、方案、指南政策的解读

8版——综合报道: 与感染相关的综合新闻

来稿要求符合以上各版内容, 具有科学性, 新颖性, 科普性, 具体格式如下:

甲型H1N1流感病毒关键突变位点被发现

【据《杂志名称》2009年12月15日报道】题: 流感病毒复制多聚酶的适应策略(作者XXXX等)

美国加利福尼亚大学XXX等最近发表文章, 报道了一个对甲型H1N1流感病毒跨物种传播起关键作用的突变位点。

(XXX 报道)

欢迎投稿, 欢迎征订。

电话: 010-84322058

网址: <http://www.j-ditan.com/>

医学参考报·感染病学频道编辑委员会