

肝硬化结节伴重度肝源性糖尿病应用恩替卡韦联合肝康II号治疗结节消失且血糖正常1例

李云静, 谭华炳 (湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科, 十堰市 442000)

肝硬化结节、重度肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD)是肝硬化常见并发症。既往认为“慢性乙型肝炎-肝硬化-肝癌”为肝病三部曲,肝硬化结节难于逆转。目前认为,通过规范抗病毒、中药抗纤维化治疗,部分肝纤维化结节可以发生逆转。已有动物和临床研究证实肝康II号具有抗纤维化作用^[1,2],临床已有抗病毒药物恩替卡韦与肝康II号联用后肝纤维化结节消失的报道^[3]。

HD是指继发于肝实质损害的糖尿病,临床表现以高血糖及葡萄糖耐量降低为特征^[4]。抗病毒治疗导致上消化道出血、肝衰竭等急性致死性并发症发病率下降,患者生存时间延长;酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率急剧上升;丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的感染率急剧上升^[5],这些均是肝源性糖尿病发病率上升的原因。鉴于HD存在肝脏基础病变,应用口服降血糖西药受到限制,胰岛素成为肝源性糖尿病的“惟一”选择。近年来,专家学者探索中西医结合的方法治疗HD,取得了较好疗效。本文报告1例肝炎后肝硬化、肝硬化结节、HD患者应用恩替卡韦抗病毒治疗联合肝康II号治疗5个月后肝硬化结节消失、未使用胰岛素血糖恢复正常的病例。

1 病例资料

1.1 主诉 患者,男性,40岁,安徽亳州人,民营企业主,因“间断乏力9年余,右侧季肋区疼痛、尿黄、腹胀、乏力10余天”于2012年2月1日入院。

1.2 现病史 2003年4月在当地二级医院诊断为“慢性乙型肝炎”,给予护肝治疗,肝功能恢复正常后出院。之后多次因肝功能异常,以“慢性乙型肝炎”住院并给予护肝治疗。于2012年1月在当地某三级医院行彩色多普勒超声示肝脏多发结节,未治疗,来本院就诊后以“肝炎后肝硬化、肝癌待查”收入院。

1.3 入院后诊疗经过 入院查体示体温36.8℃,脉搏72次/分,呼吸20次/分,血压120/80 mm Hg,神志清楚,肥胖体型,皮肤黏膜无黄染,无蜘蛛痣及肝掌,浅表淋巴结无肿大,心肺听诊无异常,腹部隆起,皮下脂肪厚,无压痛及反跳痛,肝脏肋下未触及,Murphy's征(-),脾肋下1 cm,肝上界为右锁骨中线第5肋间,肝区轻叩痛,移动性浊音阳性。诊断:肝炎后肝硬化,肝源性糖尿病,肝癌待查。检测肝脏CT、AFP、HBV DNA、乙型肝炎病毒标志物及糖耐量试验后,确诊为肝炎后肝硬化,肝源性糖尿病。

确诊后给予抗病毒药物恩替卡韦分散片0.5 mg/次,每日1次;胰岛素(诺和灵30 R)早20 IU,晚16 IU;静脉输注甘草酸苷及中药肝康II号辨证(基本方:赤芍、丹参、黄芪、生大黄、郁金),同时嘱患者戒酒。患者肝功能复常后,于2012年3月1

日出院,之后门诊随诊。

1.4 既往史及个人史 患者于1996年发现HBsAg(+)、HBeAg(+)、抗-HBC(+),未治疗。无糖尿病史及糖尿病家族史。嗜酒,平均每日摄入白酒4两(含酒精80~90 g),无血吸虫疫区居住史。

1.5 辅助检查 2012年2月1日肝功能示ALT 160 U/L, AST 70 U/L, TBil 27.2 $\mu\text{mol/L}$, GGT 224 U/L; HBV-M: HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+), HBcAb-IgM(+); HBV DNA 3.03×10^7 拷贝/ml; AFP 18 $\mu\text{g/L}$; 空腹及三餐后2小时血糖分别为13.4 mmol/L、22.6 mmol/L、14.5 mmol/L、18.4 mmol/L; 彩色多普勒超声示肝实质回声增粗,肝脏多发结节,最大结节 $1 \times 1.1 \text{ cm}$,门静脉宽度1.3 cm,脾脏增大;肝脏增强CT示肝硬化结节,脾脏增大;甲状腺功能正常;肾上腺彩色多普勒超声示无异常。2012年3月1日肝功能示ALT 40 U/L, AST 36 U/L, TBil 26.1 $\mu\text{mol/L}$, GGT 184 U/L; 空腹血糖6.0 mmol/L; HBV DNA 2.09×10^5 拷贝/ml; AFP 17 $\mu\text{g/L}$ 。胰岛素减量(诺和灵30 R 早12 IU,晚10 IU)。2012年4月2日肝功能、空腹血糖正常;胰岛素减量(诺和灵30 R 早4 IU,晚2 IU)。2012年5月2日肝功能、空腹血糖正常;HBV DNA < 100 拷贝/ml;血常规:WBC $5.3 \times 10^9/\text{L}$, N 70.%, L 30.2%, PLT $200 \times 10^9/\text{L}$;彩色多普勒超声示肝脏质地不均,门静脉内径1.1 cm;胰岛素减量(诺和灵30 R,早4 IU)。2012年5月30日肝功能示ALT 29 U/L, AST 22 U/L, TBil 20.1 $\mu\text{mol/L}$, GGT 38 U/L; AFP 17 $\mu\text{g/L}$; HBV DNA < 100 拷贝/ml;彩色多普勒超声示肝脏质地欠均。停用胰岛素并随访1月示血糖正常。

2 讨论

患者符合HD的诊断标准:①糖尿病发生之前有明确的肝病史;②无糖尿病既往史和家族史,糖尿病症状轻或无;③有明确的肝功能损害的临床表现、血生化检查和影像学检查证据;④符合糖尿病诊断标准(空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$,餐后2小时血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。若OGTT示餐前血糖正

常或轻度升高,餐后血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 可确诊糖尿病);⑤胰岛素释放试验显示,空腹血浆胰岛素水平偏高,餐后胰岛素反应不良或反应延迟;血清C肽释放试验一般正常或下降;⑥血糖和糖耐量的好转或恶化与肝功能的改变相关;⑦排除垂体、肾上腺、甲状腺等疾病所引起的继发性糖尿病及T1DM、T2DM^[6]。

研究发现,50%~80%的慢性肝病患者糖耐量降低,20%~30%最终发展为HD^[7]。肝硬化患者的Child-Pugh分级与胰岛素水平呈正相关,随肝硬化程度的加重,IR程度越重^[8],胰岛 β 细胞不能相应增加足够的胰岛素分泌,胰岛素分泌相对缺乏,出现糖耐量减低^[9],并最终发展为HD。因此,治疗HD的关键是通过综合措施改善肝脏功能。

HD导致血糖升高并引起肝脏损害,已经得到公认。如前所述,肝脏病变导致HD加重,说明HD与慢性肝病互为因果,互相促进作用。打断这种慢性肝病与HD的恶性循环对治疗HD十分重要。HD的治疗,调节血糖是基础,肝病病因治疗是核心,改善肝脏功能是关键^[10]。HD在分型上与2型糖尿病相似。但与2型糖尿病不同,这类患者存在肝脏基础病变,口服西药受到限制,仅胰岛素适用于该类患者,每天2~3次的注射治疗,不利于患者对治疗的依从性。

对于乙型肝炎肝硬化患者,抗病毒治疗通过抑制病毒复制,改善肝脏功能,可提高患者的生存质量^[11],本例患者通过抗病毒药物恩替卡韦分散片及肝康II号联合应用使肝脏纤维化结节消失。近1个月在未使用“降血糖药物”的情况下,血糖一直保持正常。

组方中大剂量赤芍联合丹参、郁金、葛根,祛瘀热,减轻肝脏损伤;葛根鼓舞胃气,醒脾健脾;枯萎,理气化痰,开启上焦,减轻上消化道症状;红花活血化瘀;郁金、黄芪补气、行气、固血,防止破瘀过甚而伤血;重楼清热解毒,具有抗肝炎病毒作用^[12,13],从多种机制上针对慢性肝病进行治疗。从中医“异病同治”的机制来说,肝康II号的组方黄芪、葛根、丹参又是降血糖的

常用药,降低血糖机制明确,全方针对HD发病机制的热、虚、瘀,具有直接降低血糖作用。

既往研究发现^[10],肝康II号联合参芪降糖颗粒治疗肝硬化并HD有效,两者具有协同作用,本例患者以肝康II号为基础进行辨证施治,针对慢性肝病和HD治疗的成功经验,可能为HD的治疗提供新思路。

参考文献

[1] 占国清,邓文钦,李金科,等.肝康II号抗肝纤维化的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2005,25(增刊1):63-66.

[2] 占国清,邓文钦,李金科,等.肝康II号治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J].临床肝胆病杂志,2006,22:328-329.

[3] 胡波,李儒贵,李金科,等.亚急性肝衰竭、肝硬化结节恩替卡韦联合肝康II号治疗结节消失1例[J].中国肝脏病杂志(电子版),2012,4:28-30.

[4] Sibley SD, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab,2003,88:3379-3384.

[5] 贺琴,孙希杰,谢杏榕,等.肝源性糖尿病中西医结合诊治研究进展[J].中国药物与临床杂志,2011,11:940-942.

[6] 姜丽萍,赵金满.肝源性糖尿病的诊断与治疗[J].世界华人消化杂志,2007,15:617-621.

[7] 张霞,沈鼎明.肝源性糖尿病的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2002,10:476-478.

[8] 沈清,袁健,张金坤.肝硬化并发肝源性糖尿病68例临床分析[J].中国现代医药杂志,2008,10:62-64.

[9] Nielsen MF, Caumo A, Aagaard NK, et al. Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2005,288:1135-1143.

[10] 谭华炳,孙希杰,李儒贵,等.肝康II号联合参芪降糖颗粒治疗肝硬化并肝源性糖尿病54例[J].中华全科医学杂志,2011,9:1513-1515.

[11] Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology,2007,133:1437-1444.

[12] 邓文钦,李金科,李红,等.肝康II号联合促肝细胞生长素治疗慢性重型肝炎的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2003,23:392-393.

[13] 占国清,邓文钦,李金科,等.肝康II号治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J].临床肝胆病杂志,2006,22:328-329.

收稿日期:2012-07-01

•消息•

本刊对来稿中表格的要求

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单,仅少数几个统计数字,用简洁文字可表达清楚的,可删去表格,选用文字描述;若文字叙述冗长繁琐,而用表格表达便于理解,则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了,主谓分明、层次清楚,结构完整、有自明性。自明性即只看表,不阅读正文,即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表,即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题,居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时,表序号为“表1”。表题说明表的内容,应简明扼要,突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成,表明表格内的项目。所谓主语、谓语,是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物主要标志,或者说是分组标志,一般作为主语;而各类统计指标,一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧,谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置,影响表格的表达效果。

本刊编辑部