

S-腺苷蛋氨酸治疗药物性胆汁淤积性肝病伴抑郁/焦虑患者的研究

张巍巍¹, 沈磊², 迟静¹, 耿长新¹, 许琳¹, 孙昕¹, 赵丽萍¹, 战淑慧¹ (1. 青岛市市立医院东院 消化内科, 山东青岛 266071; 2. 淄博市中心医院 消化内二科, 山东淄博 255036)

摘要: 目的 研究S-腺苷蛋氨酸对药物性胆汁淤积性肝病伴抑郁/焦虑患者的治疗作用。方法 38例不同病因的药物性胆汁淤积性肝病并抑郁/焦虑患者予S-腺苷蛋氨酸治疗, 应用SDS/SAS量表分别评估、比较治疗前后各组患者抑郁/焦虑情况。结果 S-腺苷蛋氨酸治疗后, 中草药致药物性肝病伴抑郁/焦虑患者以及抗生素、他汀类药物致药物性肝病伴抑郁患者胆汁淤积明显改善, 抑郁/焦虑症状改善有显著差异 (P 值分别为0.001、0.011、0.018), 而在抗肿瘤药物致药物性肝病患者中无显著性差异。结论 S-腺苷蛋氨酸在中草药以及抗生素、他汀类药物性胆汁淤积性肝病并抑郁/焦虑患者中具有保肝及抗抑郁的双重作用, 这将为人类“生理-心理”疾病的全面治疗奠定基础。

关键词: 药物性肝病; 胆汁淤积; 焦虑; 抑郁; S-腺苷蛋氨酸

Research on S-adenosyl methionine in treating patients with drug induced cholestatic liver diseases associated with depression/anxiety

ZHANG Wei-wei¹, SHEN Lei², CHI Jing¹, GENG Chang-xin¹, XU Lin¹, SUN Xin¹, ZHAO Li-ping¹, ZHAN Shu-hui¹ (1. Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, Shandong Province, China; 2. Department of Gastroenterology, Zibo Central Hospital, Zibo 255036, Shandong Province, China)

Abstract: Objective To study the therapeutic effects of S-adenosyl methionine on patients with drug induced cholestatic liver disease associated with depression or anxiety. **Methods** Total of 38 patients with different causes of drug induced cholestatic liver diseases accompanying with depression or anxiety were selected and treated with intravenous use of S-adenosyl methionine 1.0 g for 2 weeks. Then, Zung's SDS/SAS assessment were applied to compare the therapeutic effects of these groups. **Results** The symptoms of depression or anxiety in patients with Chinese traditional drug as well as antibiotics and statins drug induced liver cholestasis improved significantly after treatment with S-adenosyl methionine ($P = 0.001, 0.011, 0.018$, respectively), however, there seemed no change in anti-neoplasm drugs induced liver cholestasis. **Conclusions** S-adenosyl methionine plays a dual role of liver protection and anti-depressants in patients with Chinese traditional drug as well as antibiotics and statins drug induced cholestatic liver disease associated with depression or anxiety, which will create a broad application in treating patients with “bio - psycho” diseases.

Key words: Drug induced liver disease; Cholestasis; Anxiety; Depression; S-adenosyl methionine

药物性肝病是指药物和(或)其代谢产物引起的肝脏损害, 根据R值(ALT/ALP), 药物性肝病可分为肝细胞型($R \geq 5$), 胆汁淤积型($R \leq 2$), 混合型($2 < R < 5$), 其中伴有胆汁淤积的患者多伴有抑郁、焦虑症状^[1], 近来研究亦发现S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAME)具有保肝及抗抑郁/焦虑双重作用^[1]。现对本院2011年

1月~2014年10月期间52例不同病因药物性肝病并抑郁/焦虑患者予SAME治疗, 进一步评估SAME抗抑郁/焦虑疗效。

1 材料与方法

1.1 病例来源 2011年1月~2014年10月期间青岛市立医院消化内科收治的药物性肝病患者, 根据R值(ALT/ALP), 筛选出胆汁淤积型($R \leq 2$) 21例, 混合型($2 < R < 5$) 17例, 共38例, 其中男18例, 女20例, 平均年龄(50.18 ± 13.98)岁。根

据病因：中草药13例，抗生素9例，他汀类药物7例，对乙酰氨基酚类药物3例，保健品3例，抗肿瘤药物3例。TBil均大于100 $\mu\text{mol/L}$ ，平均 (195.51 ± 66.78) $\mu\text{mol/L}$ 。本课题经青岛市立医院伦理委员会批准，且所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 抑郁焦虑量表由美国Zung编制，简称SDS、SAS量表，各量表均由20条构成，是目前最常用的抑郁自测量表之一。应用SDS/SAS量表对各组胆汁淤积性药物性肝病患者治疗前进行SDS及SAS量表评分，将总分乘以1.25后为最后得分，即确定抑郁、焦虑症状的分级（分别为：50分以下为正常，50~59分提示轻度，60~69分提示中度，70分以上提示重度）。

各组胆汁淤积性肝病伴抑郁或焦虑患者经S-腺苷蛋氨酸（思美泰，德国基诺药厂生产）1.0 g溶入5%葡萄糖液250 ml静滴，每日1次，治疗1周，而后予思美泰片0.5 g口服，每日2次，治疗2周后再次进行上述评估。

1.3 临床疗效评价及统计方法 显效：治疗后主要症状（如乏力、厌食油腻、上腹不适、尿黄、皮肤瘙痒等）消失，TBil较治疗前下降 $\geq 2/3$ ；有效：治疗后症状较治疗前改善，TBil下降至治疗前的 $1/3 \sim 2/3$ ；无效：症状无好转或加重，TBil较治疗前下降 $< 1/3$ 。

统计学方法应用SPSS 12.0软件包，计量资料采用秩和检验，有序分类资料采用Ridit分析检验。

2 结果

2.1 各组胆汁淤积性药物性肝病患者治疗前后临床疗效 药物性肝病患者共38例，其中显效22例，有效14例，无效2例，总有效及显效率为94.74%。中

草药致药物性肝病13例（其中胆汁淤积型6例，混合型7例），治疗后显效8例，有效5例，有效及显效率为100%；抗生素致药物性肝病9例（其中胆汁淤积型7例，混合型2例），治疗后显效5例，有效4例，有效及显效率为100%；他汀类药物致药物性肝病7例（其中胆汁淤积型4例，混合型3例），治疗后显效3例，有效4例，有效及显效率为100%；对乙酰氨基酚类药物致药物性肝病3例（其中胆汁淤积型1例，混合型2例），治疗后显效1例，有效2例，有效及显效率为100%；保健品致药物性肝病3例（其中胆汁淤积型2例，混合型1例），治疗后显效2例，有效1例，有效及显效率为100%；抗肿瘤药物致药物性肝病3例，胆汁淤积型1例，混合型2例，治疗后有效1例，无效2例，有效及显效率为33.33%（见表1）。中草药、抗生素、他汀类、对乙酰氨基酚类药物及保健品致药物性肝病组疗效与标准组（总例数组）无明显差异（ $P > 0.05$ ），抗肿瘤药物组患者临床疗效与标准组差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），故推测中草药、抗生素、他汀类、对乙酰氨基酚类药物及保健品致药物性肝病组疗效明显优于抗肿瘤药物组。

2.2 各组胆汁淤积性药物性肝病患者治疗前后抑郁/焦虑症状疗效及评分 中草药致药物性肝病伴抑郁/焦虑患者13例（轻度8例，中度3例，重度2例），治疗后，1例重度患者好转为轻度，其余患者无抑郁/焦虑症状，治疗前后，患者抑郁、焦虑症状明显改善，抑郁症状治疗后评分 (32.79 ± 6.66) 明显低于治疗前 (62.40 ± 11.44) ，焦虑症状治疗后评分 (32.88 ± 8.50) 明显低于治疗前 (58.171 ± 5.02) ，应用秩和检验分析， P 值均为0.001，差异

表1 各组药物性胆汁淤积性肝病患者病因分型（病例数）及治疗后临床疗效

分类	病例总数	胆汁淤积型（例）		混合型（例）		显效率 [例（%）]	有效率 [例（%）]	无效率 [例（%）]	总有效率 [例（%）]	Radit 值	P 值
		男	女	男	女						
中草药	13	3	3	2	5	8 (61.5)	5 (38.5)	0 (0.0)	13 (100.0)	0.445	0.427
抗生素	9	4	3	1	1	5 (55.6)	4 (44.4)	0 (0.0)	9 (100.0)	0.474	0.760
他汀类药物	7	1	3	1	2	3 (42.9)	4 (57.1)	0 (0.0)	7 (100.0)	0.534	0.736
对乙酰氨基酚类药物	3	1	0	2	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (100.0)	0.579	0.667
保健品	3	1	1	1	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (100.0)	0.421	0.667
抗肿瘤药物	3	0	1	1	1	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0.904	0.040
总例数	38	10	11	8	9	19 (50.0)	17 (44.7)	2 (5.3)	26 (94.7)		

表2 各组药物性胆汁淤积性肝病患者 SAME 治疗前后 SDS/SAS 疗效（例）

	SDS						SAS					
	治疗前			治疗后			治疗前			治疗后		
	轻度	中度	重度	轻度	中度	重度	轻度	中度	重度	轻度	中度	重度
中草药	8	3	2	1	0	0	8	4	1	1	0	0
抗生素	4	4	0	4	2	0	7	0	2	5	1	1
他汀类药物	6	1	0	3	0	0	4	2	1	2	1	1
对乙酰氨基酚类药物	0	1	2	0	1	2	0	2	1	1	1	1
保健品	2	1	0	2	0	0	0	3	0	1	2	0
抗肿瘤药物	1	1	1	0	1	2	0	1	2	0	1	2

注：SDS：抑郁评分量表；SAS：焦虑评分量表

有统计学意义; 抗生素致药物性肝病伴抑郁患者8例(轻度4例, 中度4例), 治疗后2例中度患者好转为轻度, 2例轻度患者症状消失, 抑郁症状治疗后评分(52.97 ± 5.75)明显低于治疗前(60.78 ± 4.38), 应用秩和检验分析, P 值均为0.011, 差异有统计学意义; 他汀类药物致药物性肝病伴抑郁患者7例(轻度6例, 中度1例), 治疗后1例中度患者好转为轻度, 4例轻度患者症状消失, 抑郁症状治疗后评分(43.04 ± 10.23)明显低于治疗前(56.79 ± 5.63), 应用秩和检验分析, P 值均为0.018, 差异有统计学意义; 对乙酰氨基酚类药物及保健品所致药物性肝病患者, 治疗后, 抑郁/焦虑症状有所改善但无统计学意义(P 值均大于0.05)抗肿瘤药物致药物性肝病患者抑郁/焦虑症状无明显改善(见表2、表3)。

3 讨论

药物在代谢过程中形成的毒性代谢产物超过其安全排泄的速率时会产生肝损伤即药物性肝病, 其具体机制不明, 主要包括药物本身的毒性、免疫过敏机制、遗传易感因素等而引起肝窦底侧膜的摄取障碍、肝细胞分泌功能破坏以及毛细胆管膜上的转运器功能障碍等。临床上多表现为急性肝细胞性肝炎、急性胆汁淤积性肝炎及混合型急性肝炎。研究表明, 此类患者多伴有不同程度的抑郁、焦虑症状^[2,3]。

S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAME)是1952年发现的广泛存在于体内的生理活性物质, 具有转甲基、转氨丙基和转硫基等多种生理作用, 通过参与内源性解毒的硫化产物合成、促进肝细胞质膜磷脂合成与甲基化而改善膜流动性, 可减少肝内胶原聚集、内质网应激和细胞凋亡、促进肝细胞再生, 从而发挥抗氧化、解毒、促进胆汁合成和分泌、退黄等作用, 现已被广泛应用于肝内胆汁淤积性肝病及抗肝纤维化等治疗^[4]。

研究表明SAME对改善肝病患者情绪、治疗肝病患者抑郁症等方面^[1,5-6]具有重要的作用。肝病患者脑脊液中SAME水平降低可致神经元膜流动性降

低^[7], 导致膜结合底物受体亲合性降低及转运中断, 从而引发抑郁症状。SAME作为膜磷脂、髓磷脂、胆碱、儿茶酚胺等分子的甲基供体, 影响受体的功能、膜的流动性并可加强大脑多巴胺和5-羟色胺神经递质代谢, 具有抗抑郁作用^[8,9]。

SAME最早于20世纪70年代末应用于抑郁症的治疗, 近年来美国食品药品监督管理局对5种抗抑郁的辅助药物进行临床试验, 在试验的左旋甲基叶酸、SAME、 ω -3脂肪酸、L-色氨酸和肌醇5种药物中, 结果显示只有 ω -3脂肪酸制剂和SAM-e具有安全作用^[10]。研究亦发现SAME可用于围产期妇女预防抑郁症状^[11]。SAME静脉用药及口服用药均可通过患者血脑屏障提高脑脊液中SAME浓度而发挥抗抑郁作用, 其机制可能在于通过静脉或口服使用腺苷蛋氨酸药物后, 可在患者脑中补充腺苷蛋氨酸的含量, 增强了神经元膜的流动性及兴奋性神经递质的代谢从而发挥抗抑郁的作用。Levkovitz等^[12]将46名对SRI无应答的重度抑郁症患者进行随机、对照、双盲试验, 通过6周口服SAME的治疗, 患者记忆相关的认知症状得到明显改善。De Berardis D等^[13]对33例难治性抑郁症患者加用SAME治疗8周(800 mg/天)后, 汉密顿抑郁量表分析其中60%患者对药物有反应, 36%患者症状缓解, SHAPS及SDS的评分具有统计学差异。新近的研究亦表明, SAME可减少胃肠道感染, 通过平衡胃肠道中的微生物菌群来改善患者的焦虑抑郁情绪, 作为改善患者情绪的有效辅助治疗^[14,15]; 而在吸烟患者中, SAME对吸烟戒断症状则无明显改善^[16]。

本研究中, 中草药、抗生素及他汀类药物致药物性胆汁淤积性肝病患者在接受SAME静脉及口服治疗3周后, 抑郁/焦虑症状明显改善, 抗肿瘤药物致药物性肝病患者中抑郁/焦虑症状无明显改善; SAME对轻、中度药物性胆汁淤积性肝病患者抗抑郁/焦虑的治疗作用优于重度药物性胆汁淤积性肝病患者, 这些可能与抑郁/焦虑病因、病程、年龄、药物敏感性、及机体免疫力等多种因素相关, 同时也表明SAME对于轻、中度抑郁症状短期作用

表 3 各组药物性胆汁淤积型肝病患者治疗前后 SDS/SAS 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

分组	抑郁		Z 值	P 值	焦虑		Z 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
中草药	62.40 ± 11.44	32.79 ± 6.66	-3.181	0.001	58.17 ± 5.02	32.88 ± 8.50	-3.192	0.001
抗生素	60.78 ± 4.38	52.97 ± 5.75	-2.539	0.011	59.30 ± 7.61	55.42 ± 8.48	-1.825	0.068
他汀类药物	56.79 ± 5.63	43.04 ± 10.23	-2.371	0.018	60.54 ± 7.14	51.79 ± 14.56	-1.572	0.116
对乙酰氨基酚类药物	71.67 ± 9.21	72.08 ± 8.51	-0.272	0.785	72.92 ± 14.91	65.83 ± 11.20	-1.604	0.109
保健品	58.33 ± 1.91	50.83 ± 6.41	-1.604	0.109	63.33 ± 2.60	57.50 ± 5.45	-1.604	0.109
抗肿瘤药物	65.00 ± 8.20	69.17 ± 7.11	-0.535	0.593	71.25 ± 9.01	69.17 ± 5.91	-1.069	0.285

明显,对中、重度抑郁症患者可在传统的抗抑郁药物基础上作为辅助用药^[9,17]。此外,SAMe对药物性胆汁淤积性肝病患者中抗抑郁/焦虑作用的用药剂量、给药途径、用药疗程仍需我们进一步大样本研究明确。

SAMe在治疗胆汁淤积的同时可改善患者脑中神经元膜的流动性及促进兴奋性神经递质的产生,发挥保肝及抗抑郁双重作用,这将为人类“生理—心理”疾病的全面治疗奠定基础。

参考文献

- [1] 张巍巍,沈磊,耿长新,等. S-腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积性肝病伴抑郁/焦虑的临床效果研究[J]. 现代生物医学进展,2014,14:3740-3743.
- [2] Ma BO, Shim SG, Yang HJ. Association of erectile dysfunction with depression in patients with chronic viral hepatitis[J]. World J Gastroenterol,2015,21:5641-5646.
- [3] Mullish BH, Kabir MS, Thursz MR, et al. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation[J]. Aliment Pharmacol Ther,2014,40:880-892.
- [4] 王建军,赵平. S-腺苷蛋氨酸临床应用研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:57-60.
- [5] 张海燕,王俐琼,邢练军,等. 思美泰对肝内胆汁淤积症患者情志的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2010,20:218-220.
- [6] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2015年更新. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),20015,7: 1-11.
- [7] Papakostas GI, Cassiello CF, Iovieno N. Folate and S-adenosylmethionine for major depressive disorder[J]. Can J Psychiatry,2012,57:406-413.
- [8] 李澎,黄流清. 天然药S-腺苷蛋氨酸抗抑郁机制的研究进展[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health,2014,14:520-523.
- [9] Carpenter DJ. St. John's wort and S-adenosyl methionine as “natural” alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? [J]. Altern Med Rev,2011,16:17-39.
- [10] Howland RH. Dietary supplement drug therapies for depression[J]. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv,2012,50:13-16.
- [11] Deligiannidis KM, Freeman MP. Complementary and alternative medicine therapies for perinatal depression[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2014,28:85-95.
- [12] Levkovitz Y, Alpert JE, Brintz CE, et al. Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder [J]. J Affect Disord,2012,136:1174-1178.
- [13] De Berardis D, Marini S, Serroni N, et al. S-Adenosyl-L-Methionine augmentation in patients with stage II treatment-resistant major depressive disorder: an open label, fixed dose, single-blind study[J]. The Scientific World J,2013,2013:1-5.
- [14] Naviaux RK. Metabolic features of the cell danger response[J]. Mitochondrion,2014,16:7-17.
- [15] Vitetta L, Bambling M, Alford H. The gastrointestinal tract microbiome, probiotics, and mood[J]. Inflammopharmacology,2014,22:333-339.
- [16] Sood A, Prasad K, Croghan IT, et al. S-adenosyl-L-methionine (SAMe) for smoking abstinence: a randomized clinical trial[J]. J Altern Complement Med,2012,18:854-859.
- [17] Mischoulon D, Price LH, Carpenter LL, et al. A Double-blind, randomized, placebo--controlled clinical trial of S-adenosyl-L-methionine (SAMe) versus escitalopram in major depressive disorder[J]. J Clin Psychiatry,2014,75:370-376.

收稿日期: 2015-06-03