

多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识

多烯磷脂酰胆碱肝病临床应用专家委员会

摘要：随着临床研究证据的积累，多烯磷脂酰胆碱已被我国多部肝病诊疗指南列为抗炎保肝治疗药物。但限于篇幅，上述指南均未就多烯磷脂酰胆碱的具体临床应用展开论述，也未能给出详尽的循证医学证据。为此，我们以多烯磷脂酰胆碱在各种肝病临床应用的结果作为证据，参照肝病诊疗相关的各项指南和共识，结合肝病治疗的发展趋势，讨论并撰写本专家共识，以期为临床医生进一步提供用药依据。

关键词：多烯磷脂酰胆碱；保肝；专家共识

Experts consensus on the treatment with polyenphosphatidylcholine in patients with liver diseases

Committee of the treatment with polyenphosphatidylcholine in patients with liver diseases

Abstract: Polyenphosphatidylcholine are recommended to improve liver function in several national guidelines based on the clinical evidence which showed that polyenphosphatidylcholine were effective in patients with multiple liver diseases. Due to the limited description of data on polyenphosphatidylcholine in previous guidelines, the comprehensive review of polyenphosphatidylcholine in patients with liver diseases is needed. The committee of the treatment with polyenphosphatidylcholine in patients with liver diseases published the present consensus to standardize the clinical use of polyenphosphatidylcholine in patients with liver diseases.

Key words: Polyenphosphatidylcholine; Liver protection; Consensus

1 概况

多烯磷脂酰胆碱（polyenphosphatidylcholine, PPC）是保护肝细胞膜及抗炎保肝的药物。PPC在治疗各类肝病中的应用现已积累了较多的循证医学证据，国内外多部指南也对其保肝应用做出了推荐^[1-3]。为规范与优化PPC的临床应用，给临床工作提供指导与参考，北京亚太肝病诊疗技术联盟（APALD）、《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》和《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑部国内部分肝病专家对PPC临床应用循证医学证据进行广泛讨论总结，形成了《多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识》（以下简称《共识》）。

《共识》的数据来源包括：①Pubmed中截至2017年7月PPC的相关文献；②中文数据库截至2017年7月PPC的相关文献；③专家的个人经验与意见。相应证据及推荐等级见表1。随着相关临床

实践的不断深入以及文献的积累，专家委员会将对《共识》内容进行更新。

2 多烯磷脂酰胆碱的作用机制

PPC由大豆中提取磷脂精制而成，其主要活性成分为1, 2-二亚酰磷脂胆碱（diacyl phospholipid choline, DLPC），约占52%。DLPC作为修复受损的肝细胞膜、细胞器膜及恢复膜功能的物质，可提供人体的内源性磷脂，补充人体所需的营养，结合并进入生物膜，增加膜的流动性和稳定性，改

表1 循证医学证据与推荐等级（参照 GRADE 系统^[4,5]）

证据等级	等级说明
A级	证据来源于多项随机临床研究或多项荟萃分析
B级	证据来源于单项随机研究，或多项非随机研究
C级	证据来源于专家共识观点，病例报道或诊疗规范性文件
推荐等级	等级说明
强烈推荐（1）	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
慎重推荐（2）	证据价值参差不齐，推荐意见存在不确定性，或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等，更倾向于较低等级的推荐

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.03.001

基金项目：北京市医院管理局扬帆计划项目（肝炎专业）（ZYLX201402）；登峰计划项目（肝炎专业）（DFL20151701）

善和恢复线粒体、内质网和高尔基体等细胞器功能,维持或促进肝脏等器官及组织的膜功能,包括可调节膜结合酶的活性,抑制细胞色素p450 2E1 (CYP2E1)的含量及活性,减少自由基,增强过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽还原酶的活性^[6-8]。PPC可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α /肉碱棕榈酰基转移酶1A通路来促进脂肪酸的 β 氧化,从而缓解肝细胞的脂肪变性^[9]。磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)/磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)比值下降是非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)进展的主要机制之一。动物实验发现,补充外源性胆碱可提高肝脏的PC/PE比值,调节氧化应激平衡,减轻肝脏炎症,改善线粒体能量利用,改善肝脏部分切除术后的存活率^[10-12]。人体研究发现,PPC可调节细胞表面胰岛素受体^[13]。动物实验和人体研究均显示PPC可改善血脂代谢^[14-17]。

3 PPC在肝病治疗中的临床应用

3.1 PPC用于NAFLD 一项随机对照研究入组了30例组织学证实的糖尿病相关脂肪肝患者(HBsAg阴性,均为成年糖尿病发病),复方PPC组(6粒胶囊/天,每粒胶囊含300 mg必需磷脂、生育酚和B族维生素)和安慰剂组各15例,疗程为6个月。安慰剂组脱落1例。结果发现,治疗后1个月PPC组即出现 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)下降,治疗3个月和6个月时疗效持续,而安慰剂组治疗前后差异无统计学意义。病理学结果显示:治疗组改善例数有多于安慰剂组的趋势,但差异无统计学意义(安慰剂组改善或显著改善4例,无改变或恶化10例;PPC组改善或显著改善7例,无改变或恶化8例);研究中两组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平均在正常值范围内,提示ALT正常的脂肪肝也可经过治疗而获益,GGT可获得改善^[18]。

一项前瞻性、随机、盲法临床研究及其延长研究观察了2型糖尿病合并非酒精性脂肪型肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者接受PPC治疗的效果。37例对照组患者接受饮食运动调整及二甲双胍(1000 mg/d)治疗,178例治疗组患者加用PPC(1368 mg/d)。治疗组患者中152例完成6个月疗程,114例患者完成7年以上治疗。该研究结果显示,治疗6个月时治疗组患者的ALT、AST和GGT与基线相比显著下降,腹部超声显示肝脏回声改善率为101/152(66.4%)($P=0.02$)。长期治

疗(7年以上)亚组分析显示:肝脏纤维化进展更慢,肝脏脂肪变减轻;腹部超声提示脂肪肝改善率为81.6%(93/114),且血糖控制更佳^[19]。

一项随机对照临床研究比较了PPC和甘草酸二铵对NASH的临床疗效。100例NASH患者随机分为PPC组(58例)和甘草酸二铵组(42例),均为静脉输注2周后口服4周。治疗结束时,两组患者肝功能生化指标[ALT、AST、总胆红素(total bilirubin, TBil)、GGT]较治疗前均有不同程度改善,两组差异无统计学意义;PPC组患者的甘油三酯(triglyceride, TG)[基线:(3.60 ± 2.23) mmol/L,治疗后:(2.74 ± 1.38) mmol/L]和总胆固醇(total cholesterol, TC)[基线:(6.17 ± 5.44) mmol/L,治疗后:(5.03 ± 3.98) mmol/L]水平较基线均显著下降,且优于甘草酸二铵组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);腹部超声提示脂肪肝缓解程度方面,PPC组显著优于甘草酸二铵组,尤其是对于重度脂肪肝患者^[20]。

有研究观察了PPC联合甘草酸二铵治疗NAFLD的疗效。NAFLD患者随机分为对照组(甘草酸二铵肠溶胶囊150 mg, 3次/天, 32例)和治疗组(对照组基础上加用PPC 456 mg, 3次/天, 35例),疗程为12周。结果显示治疗组总有效率为88.6%,高于对照组的65.6%($P < 0.05$)。治疗后12周两组患者血清ALT、AST、GGT均较治疗前下降,治疗组较对照组下降更为显著,差异均有统计学意义($P < 0.01$)^[21]。

PPC治疗后不仅可改善患者肝脏的生化指标,还可降低血清炎症指标如TNF- α 和IL-6^[22],改善肝组织病理(肝脏脂肪变性、炎症、纤维化积分)^[23],降低肝脏硬度值(治疗72周后LSM平均下降3.1 kPa)^[24]。

另有不少研究探讨了在PPC基础上联合其他不同作用机制的保肝抗炎药物或其他干预措施(如水飞蓟素、有氧运动、二甲双胍、熊去氧胆酸、辛伐他汀、托尼萘酸、左卡尼汀)治疗NAFLD的疗效,结果显示均优于单用PPC^[25-31]。考虑到上述研究均为单中心研究,部分研究样本量不大,故建议进一步开展多中心、大样本研究以明确联合用药的益处。

多项临床研究表明,PPC治疗NAFLD,不仅可改善患者的肝脏生化指标,还可改善肝组织病理(延缓纤维化进展和减轻脂肪变),同时还可改善血糖和血脂水平。ALT正常伴脂代谢异常的NAFLD患者也可经PPC治疗而获益。在PPC治疗的基础上,加用不同作用机制的保肝抗炎药物(一般不超

过两种)或其他干预措施,可获得更好的疗效。

推荐意见1: 对于NAFLD患者,应强调改变生活方式、控制体重、改善胰岛素抵抗和纠正代谢紊乱等基础治疗。基础治疗3个月后仍有ALT、AST及GGT升高,或肝脏组织检查证实病程呈慢性进展者,推荐应用PPC治疗(B1)。

推荐意见2: ALT正常伴脂代谢异常的NAFLD患者也可应用PPC治疗(B1)。在PPC基础上,可加用其他干预措施治疗NAFLD(B2)。

推荐意见3: 单用PPC疗效不佳时,可联合应用其他不同作用机制的保肝抗炎药物(一般不超过两种)治疗NAFLD(B1)。

3.2 PPC用于酒精性肝病 一项多中心、大样本、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究对PPC治疗酒精性肝纤维化的疗效进行了评估。研究共入组了20个中心789例长期大量饮酒者(97%为男性,66%为白种人,32%为HCV RNA阳性,平均每天摄入224 g乙醇,长达19年),平均年龄为48.8岁,基线肝组织活检均提示肝纤维化。随机分为PPC组(396例)和安慰剂组(393例),治疗24个月时重复肝组织活检。共412例患者(其中PPC组202例,安慰剂组210例)完成两次肝组织活检。结果显示,两组患者主要疗效(与基线相比的肝纤维化分期)差异无显著统计学意义。21.4%患者肝纤维化至少进展了一期[PPC组为22.8%(46/202),安慰剂组为20.0%(42/210)]。但亚组分析显示:治疗12个月时HCV RNA阳性亚组患者中,PPC组的ALT和AST改善显著优于安慰剂组^[32]。

一项前瞻性、随机、盲法临床研究观察了PPC治疗酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)的疗效。56例PPC组(1368 mg/d),30例对照组(维生素E 400 IU/d),疗程为6个月,均无病例脱落。结果提示:PPC组患者ALT、AST和GGT均显著下降,腹部超声显示肝脏回声改善率为87.5%,血糖、胰岛素水平、胰岛素抵抗指数下降。与对照组比较,患者肝脏纤维化进展更慢,肝脏脂肪变减轻^[33]。

一项随机双盲安慰剂对照研究观察了PPC治疗酒精性脂肪肝的疗效。40例组织学确诊为酒精性脂肪肝患者随机分为PPC治疗组(20例)和安慰剂组(20例),疗程12周。结果显示,治疗组患者在ALT、AST、GGT和ALP水平改善方面均优于安慰剂组^[34]。

我国研究者也对PPC治疗酒精性脂肪肝和酒精性肝硬化的疗效进行了观察。52例酒精性脂肪肝患者被随机分为治疗组(PPC注射液465 mg/d)和对

照组(甘草酸二铵注射液150 mg/d),疗程均为4周。结果提示:PPC组患者临床症状和肝脏生化指标均明显改善,优于对照组($P < 0.05$)^[35]。一项随机对照临床研究观察了PPC治疗酒精性肝硬化患者的疗效:26例对照组接受常规治疗,26例治疗组加用PPC注射液465 mg/d,疗程均为4周。结果显示:治疗组患者的临床症状改善明显,肝脏生物化学指标(ALT、AST、TBil、GGT)改善优于对照组($P < 0.01$),肝纤维化指标(透明质酸、血清III型前胶原)改善也优于对照组($P < 0.01$)^[36]。

多项研究表明,PPC治疗酒精性脂肪肝和肝硬化时,不仅可改善肝脏生化指标,还可改善肝组织病理改变(纤维化进展更慢,脂肪变减轻),同时还可改善血糖、血脂水平和胰岛素抵抗。

推荐意见4: 对酒精性肝病患者应强调病因治疗(戒酒),在此基础上仍有肝功能反复异常、肝组织检查证实炎症和纤维化明显,或病情有明显进展者,可选用PPC进行治疗(B2)。

3.3 PPC用于联合抗病毒治疗 一项随机双盲安慰剂对照临床研究观察了PPC在乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性慢性活动性肝炎患者中的疗效。50例肝组织活检和免疫组织化学证实为HBsAg阳性慢性活动性肝炎患者随机分为PPC组(25例)和安慰剂组(25例),疗程1年,结束时再次肝组织活检。结果提示:PPC治疗组23例(92%)表现出一项或者多项组织学改善,而安慰剂组仅有10例(40%)患者肝脏评分有改善($P < 0.05$)。PPC治疗组在ALT、ALP、假性胆碱酯酶等血液指标改善方面显著优于安慰剂组($P < 0.05$)^[37]。

一项临床研究观察了复方PPC软胶囊在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)成年患者中的疗效,复方PPC软胶囊治疗组和安慰剂组分别入组30例患者。治疗6个月后,治疗组患者ALT改善优于对照组(治疗组患者治疗前后ALT均值分别为114.93 U/L和23.93 U/L,对照组患者治疗前后ALT均值分别为110.50 U/L和53.70 U/L, $P < 0.01$),AST改善也显著优于对照组(治疗组治疗前后AST均值分别为64.90 U/L和27.00 U/L,对照组治疗前后AST均值分别为62.27 U/L和46.97 U/L, $P < 0.05$)^[38]。

一项随机对照临床研究观察了阿德福韦酯(ADV)联合PPC胶囊治疗CHB肝纤维化患者的临床疗效。84例经肝组织活检证实为中、重度肝纤维化的CHB初治患者随机被分为ADV与PPC胶囊联合治疗组(43例)和单用阿德福韦酯对照组(41例),疗程为48周。结果显示:虽然组织学改善和

HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg低于检测下限的比率及HBeAg血清学转换率差异无统计学意义,但治疗组ALT、TBil、血浆白蛋白和凝血酶原活动度的改善显著优于对照组($P < 0.05$)^[39]。

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究观察了接受干扰素 α -2a或2b治疗的CHB或慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者(CHB: 5 mIU/次; CHC: 3 mIU/次,均为皮下注射,每周3次,持续24周)应用PPC(1.8 g/d)的疗效。生化学应答(定义为ALT较治疗前下降超过50%)者在停用干扰素治疗后继续用药24周。最终有176例患者完成研究方案(PP人群: 92例治疗组, 84例安慰剂组)。治疗组患者的生化应答率为71%(高于安慰剂组的56%, $P < 0.05$)。亚组分析显示: CHC患者治疗组应答率为71%(高于安慰剂组的51%, $P < 0.05$), 延长PPC疗程可提高持续应答率的趋势(PPC组为41%, 安慰剂组为15%, $P = 0.064$)。在CHB亚组, PPC未改变患者生化学应答,也不能加速病毒指标(HBV DNA、HBeAg)的阴转^[40]。

临床研究显示,与安慰剂比较,单用PPC治疗慢性活动性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化,不仅可改善肝脏生化指标,还可改善肝组织病理。在抗HBV治疗的背景下,证实了PPC治疗CHB时具有明确的保肝抗炎作用。因此,CHB抗病毒治疗中加用PPC可获益,或者在抗病毒治疗使HBV DNA阴转后转氨酶仍异常患者中应用PPC可获益。

接受干扰素治疗的CHC患者加用PPC时,生化学应答可明显增高。抗病毒治疗结束后,继续给予PPC可继续改善肝脏生化指标。

推荐意见5: PPC可用于肝酶异常的CHB患者,也可与抗病毒药物联合应用于肝酶异常的CHB患者,以改善肝脏生化指标(B1)。

推荐意见6: CHC患者接受干扰素治疗时联合应用PPC,可增加生化应答; CHC患者在停用干扰素后可继续应用PPC以提高持续生物化学应答(B1)。

3.4 PPC用于药物性肝损伤(DILI) 一项对照研究观察了PPC对于抗结核治疗所致肝损伤的保护作用。240例治疗组患者在抗结核治疗(异烟肼、利福平、链霉素)基础上加用PPC, 140例对照组患者仅接受抗结核治疗。PPC可使ALT升高率下降约50%(对照组20.7%, 治疗组11.7%, $P < 0.01$)。PPC可使肝功能损伤发生时间延迟(对照组为30天, 治疗组为60天)^[42]。另有一项研究显示, 42例接受异烟肼和利福平治疗的结核病患者, 联用PPC

3个月, 仅有5例出现轻度肝功能异常, 无一例因肝功能损伤而停用抗结核药物^[43]。

一项随机对照研究观察了PPC对经导管肝动脉化疗栓塞(trans catheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的原发性肝癌患者肝功能改善的疗效。66例患者被随机分为治疗组和对照组, 每组各33例, 均行TACE治疗。TACE治疗前2天, 对照组开始接受谷胱甘肽等药物常规保肝治疗, 治疗组在对照组基础上加用PPC(930 mg/d)静脉滴注。结果显示: TACE治疗后第3天, PPC治疗组患者的TBil、ALT和AST较治疗前分别上升中位数14.80(6.40, 20.80) mmol/L, 27.00(6.10, 79.00) U/L, 45.00(1.00, 92.40) U/L, 上升幅度均显著低于对照组[分别为21.10(15.30, 37.00) mmol/L, 228.40(70.00, 302.00) U/L, 120.10(54.00, 291.00) U/L, P 均 < 0.05]^[44]。

一项随机对照临床研究观察了PPC在妇科恶性肿瘤术后辅助化疗时的护肝作用。治疗组(60例)患者化疗首日开始每日给予PPC联合甘草酸二铵治疗, 对照组(60例)给予甘草酸二铵治疗。化疗2周后, 治疗组患者肝功能各指标均显著低于对照组($P < 0.05$)^[45]。另一项临床对照研究发现磷脂酰胆碱有助于降低人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者接受高效抗逆转录病毒治疗时的肝功能受损率^[46]。

另有研究观察了在PPC基础上加用其他护肝药物(还原型谷胱甘肽、护肝片)治疗DILI的疗效, 结果显示联合治疗效果更佳。一项随机对照研究观察了110例急性药物性肝损伤患者接受PPC单药或联合还原型谷胱甘肽治疗的疗效。治疗4周后, 联合治疗组的总有效率更高, 肝脏生化指标(ALT、AST、TBil)改善更明显^[47]。类似研究结果也见于由化疗药物导致的DILI患者^[48]。一项随机对照研究发现PPC联用护肝片治疗DILI疗效优于单用PPC^[49]。

常见引起DILI的药物有很多种, 包括非甾体类抗炎药、抗结核药物和抗肿瘤药物等, 治疗DILI的关键是及时停用可疑药物^[50]。目前的临床研究提示PPC可有效治疗多种药物(抗结核药物、抗肿瘤药物、抗癫痫药物等)相关DILI, 改善肝脏生化指标。PPC联合其他药物治疗急性DILI可获得更好的疗效。尚需多中心大样本临床研究以证实其在不同药物所致DILI中的治疗作用。

推荐意见7: 对于中重度DILI患者, 肝功能受损持续进展, 在及时停用可疑药物的基础上, 可选用PPC辅助治疗(B1)。

3.5 PPC用于自身免疫性肝病 截至目前, PPC治疗自身免疫性肝病的相关文献较少。一项回顾性研究分析了15例自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)患者接受PPC治疗的效果, 患者肝脏生化指标获得改善^[51]。尚需开展前瞻性、多中心、大样本研究以证实PPC在自身免疫性肝病中的疗效。

推荐意见8: PPC可用于AIH患者的辅助治疗, 以改善患者的生化指标(C2)。

4 PPC与特殊人群用药

4.1 PPC在老年人群中的应用 102例老年中、重度脂肪肝患者按照体重随机分为对照组(非诺贝特片和肌苷片)51例与试验组(非诺贝特片和PPC胶囊)51例, 疗程为56天。结果提示: 试验组患者的临床总有效率为92.16%(47/51), 高于对照组74.51%(38/51) ($P < 0.05$)。治疗后试验组ALT、AST、TBil均低于对照组, 白蛋白高于对照组(P 均 < 0.05)。ALT分别为(56.57 ± 6.72) U/L和(70.46 ± 8.19) U/L, AST分别为(22.54 ± 2.73) U/L和(31.78 ± 3.82) U/L, TBil分别为(37.13 ± 4.32) $\mu\text{mol/L}$ 和(41.95 ± 4.63) $\mu\text{mol/L}$, 白蛋白分别为(36.95 ± 4.21)和(31.85 ± 3.30) g/L。两组药物不良反应均以眩晕头痛和轻微胃肠道紊乱等为主, 试验组与对照组的总药物不良反应发生率分别为5.88%(3/51)和11.76%(6/51), 差异无统计学意义($P > 0.05$)^[52]。

推荐意见9: 老年脂肪肝患者, 可应用PPC进行保肝治疗, 改善肝脏生化指标(B2)。

4.2 PPC在妊娠合并肝病中的应用 一项随机对照患者临床研究观察了PPC治疗妊娠中晚期合并肝酶异常的疗效和安全性。60例HBsAg阳性合并肝功能异常孕妇(孕周均超过25周)随机分为对照组(复方甘草酸苷注射液150 mg/d, 静脉注射)30例和观察组(在对照组基础上加用PPC注射液465 mg/d, 静脉注射)30例。结果显示: PPC组ALT、AST及TBA在治疗1、2周后均显著下降, 较对照组下降更明显(P 均 < 0.05)。治疗2周后PPC组ALT、AST及TBA的复常率高于对照组(P 均 < 0.05)。同时PPC组孕妇分娩孕周较长, 剖宫产率较低(P 均 < 0.05)。研究未发现PPC对孕妇的不良影响, 对新生儿随访6个月未发现任何异常^[53]。有研究观察了PPC治疗妊娠早期合并肝炎患者的疗效。140例妊娠12周内合并肝炎(其中乙型肝炎133例, 丙型肝炎7例; 慢性肝炎轻度34例, 慢性肝炎中度106例)的患者接受PPC注射液(465 mg/d, 静脉注射)治疗, 疗程为28天。结果显示: 85.7%(120/140)患者达到

显效(临床症状、体征消失, ALT和TBil复常, 胎心、胎动无异常), 12.1%(17/140)患者达到有效(临床症状、体征有改善, ALT降至正常的1.2~1.5倍, TBil下降至治疗前的50%以下, 胎心、胎动无异常)。139例新生儿均未发现异常^[54]。

一项随机对照临床研究观察了PPC治疗妊娠晚期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis, ICP)的疗效。80例妊娠晚期ICP患者随机分为对照组(40例, 腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗)和研究组(40例, 对照组基础上加用PPC), 疗程均为10天。治疗后两组患者瘙痒症状较治疗前改善($P < 0.01$), 但两组间瘙痒评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者的肝脏生化指标(ALT、AST、TBA)均改善, 且研究组患者水平均低于对照组(P 均 < 0.05)。ALT分别为(98.67 ± 72.25) U/L和(105.25 ± 97.25) U/L, AST分别为(52.89 ± 15.27) U/L和(82.65 ± 46.33) U/L, TBA分别为(13.06 ± 10.32) $\mu\text{mol/L}$ 和(20.03 ± 16.50) $\mu\text{mol/L}$ 。结果还显示, 研究组在妊娠结局方面具有优势: 研究组患者羊水粪染率、胎儿窘迫率、早产率及产后出血发生率均显著低于对照组(P 均 < 0.05)^[55]。其他单中心随机对照临床研究的结果类似^[56]。

妊娠妇女出现肝功能异常的可能原因包括原有肝病的恶化、妊娠期特发的肝病(如妊娠急性脂肪肝、妊娠期肝内胆汁淤积症)和妊娠期感染肝炎病毒等。治疗妊娠妇女所用药物除了关注有效性外, 还需要额外关注安全性。目前的临床研究显示, PPC安全性好, 法国等国家批准可用于治疗妊娠期肝功能损伤。研究结果同时显示, PPC可有效治疗妊娠期合并肝炎; 而治疗妊娠期ICP时, 在常规药物治疗基础上加用PPC可进一步改善肝脏生化指标, 改善妊娠结局。

推荐意见10: 在常规药物治疗妊娠期肝内胆汁淤积症基础上, 可加用PPC, 以进一步改善患者的生化指标(B1)。

推荐意见11: PPC可用于治疗妊娠期合并肝酶异常(B1)。

5 PPC的安全性

多项长期(6个月或以上)临床研究的安全性数据显示PPC安全性好, 与安慰剂类似^[18,19,32,33,37,40]。真实世界观察同样显示PPC安全性好, 可长期应用。

6 PPC应用于肝病治疗的注意事项

①PPC可用于在病因治疗基础上的保肝抗炎治疗, 出现肝脏炎症(ALT、AST或GGT异常)时可

应用。伴有血脂异常的NAFLD患者亦可应用。炎症较重者使用注射剂型治疗结束后可改用口服剂型PPC序贯治疗。②治疗不同原因肝病时, PPC应用疗程不同, 在满足基本的停药标准(肝脏炎症消失, 即ALT、AST、GGT恢复正常水平)基础上可适当延长疗程, 如用于NAFLD时可长期应用。③除非医生处方特别指出, 应按以下剂量方案应用PPC。注射液(5 ml: 232.5 mg): 成人和青少年一般每日缓慢静注5~10 ml, 重症病例每日注射10~20 ml。胶囊: 12岁以上儿童、青少年和成年人开始时3次/天, 2粒/次(456 mg)。每日服用量不能超过6粒(1368 mg)。服用一段时间后, 剂量可减至3次/天, 每次1粒(228 mg)的维持剂量。需随餐服用, 以足够量液体整粒吞服, 不要咀嚼。④PPC注射液不可用电解质溶液(生理氯化钠溶液、林格液等)稀释, 若要配置静脉输液, 只能用不含电解质的葡萄糖溶液稀释(如: 5%或10%葡萄糖溶液)。⑤PPC胶囊安全性较好, 偶有消化道症状, 极罕见过敏。PPC注射液因溶剂中含有苯甲醇, 不建议用于妊娠妇女。

执笔人: 徐京杭

专家委员会名单(按姓氏拼音排序): 陈东风、陈永平、成军、段钟平、甘建和、何方平、李军、李磊、李良平、南月敏、欧晓娟、彭劼、任万华、尚佳、施军平、唐红、王炳元、王宇明、谢青、谢雯、邢卉春、邢小平、徐京杭、徐可树、徐小元、徐有青、杨晋辉、于岩岩、赵景民、赵英仁、曾维政

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(2): 94-103.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4): 49-53.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4): 43-48.
- [4] Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization[J]. Ann Intern Med, 2003, 139(6): 493-498.
- [5] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.
- [6] Kuntz E. The "essential" phospholipids in hepatology -- 50 years of experimental and clinical experiences[J]. Z Gastroenterol, 1991, 29(Suppl 2): 7-13.
- [7] Navder KP, Lieber CS. Dilinoleoylphosphatidylcholine is responsible for the beneficial effects of polyenylphosphatidylcholine on ethanol-induced mitochondrial injury in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291(4): 1109-1112.
- [8] Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases[J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(3): 643-659.
- [9] 王涛, 陈东风. 多烯磷脂酰胆碱通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α /肉碱棕榈酰基转移酶1A通路影响肝细胞脂肪变性[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(4): 291-296.
- [10] Ling J, Chaba T, Zhu LF, et al. Hepatic ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine predicts survival after partial hepatectomy in mice[J]. Hepatology, 2012, 55(4): 1094-1102.
- [11] Cao M, Li X, Zhang B, et al. The effect of polyene phosphatidylcholine intervention on nonalcoholic steatohepatitis and related mechanism[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(5): 2325-2330.
- [12] van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, et al. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1859(9 Pt B): 1558-1572.
- [13] Cantafora A, Masella R, Angelico M, et al. Effect of intravenous polyunsaturated phosphatidylcholine infusion on insulin receptor processing and lipid composition of erythrocytes in patients with liver cirrhosis[J]. Eur J Clin Invest, 1992, 22(12): 777-782.
- [14] Navder KP, Baraona E, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates alcohol-induced fatty liver and hyperlipemia in rats[J]. J Nutr, 1997, 127(9): 1800-1806.
- [15] Saba P, Galeone F, Salvadorini F, et al. Effects of soybean polyunsaturated phosphatidylcholine (LipoetabilR) on hyperlipoproteinemia[J]. Cuur Therap Res, 1978, 24: 299-306.
- [16] Horsch AK, Majolk I, Heuck CC, et al. Influence of polyenylphosphatidylcholine (PPC) on serum lipids of patients with hyperlipoproteinemia[J]. VASA, 1986, 15(3): 251-256.
- [17] 陈兰. 多烯磷脂酰胆碱对兔动脉粥样硬化防治的实验研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012.
- [18] Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, et al. Randomised placebo-controlled double blind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes[J]. Médecine et Chirurgie Digestives, 1988, 17: 61-65.
- [19] Sas E, Grinevich V, Efimov O, et al. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study[J]. J Hepatol, 2013, 58(6): S549.
- [20] 郭秀丽, 梁丕霞, 徐友青. 甘草酸二铵与多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效比较[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(3): 289-292.
- [21] 吴莘, 袁方, 黄欣, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(6): 411-412.
- [22] Fan XF, Deng YQ, Ye L, et al. Effect of Xuezhikang Capsule on serum tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperlipidemia[J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(2): 119-123.
- [23] 苏红领, 朱玉侠, 高正军, 等. 双环醇与多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的疗效比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(7): 552-553.
- [24] Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD[J]. Arab J Gastroenterol, 2015, 16(3-4): 99-104.
- [25] 郑盛, 刘海, 尹静, 等. 水飞蓟素胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒

- 精性脂肪性肝炎的疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(6): 431-432.
- [26] 吴伟奋, 潘业. 易善复结合有氧运动治疗非酒精性脂肪肝293例[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 29(18): 2202-2204.
- [27] 乔永刚, 赵立平, 张妮. 易善复联合二甲双胍治疗肥胖相关非酒精性脂肪肝临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(6): 13.
- [28] 施伎蟬, 蒋贤高, 何贵清, 等. 熊去氧胆酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效观察[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(24): 58-60.
- [29] 吴春晓, 陈燕鸿, 周晓蕾, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合调脂治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2012, 4(2): 17-20.
- [30] 李康, 刘旭明. 多烯磷脂酰胆碱联合托尼奈酸治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察[J]. 肝脏, 2013, 22(12): 825-826.
- [31] 纪奕锋, 洪万东, 朱启槐. 左卡尼汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的效果[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(24): 4286-4287.
- [32] Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, et al. II. Veterans affairs cooperative study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2003, 27(11): 1765-1772.
- [33] Sas E, Grinevich V, Kravchuk U, et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease: results of randomized blinded prospective clinical study[J]. J Hepatol, 2011, 54(11): S207.
- [34] Schuller Perez A, Gonzales San Martin F. Placebo-controlled study with polyunsaturated phosphatidylcholine in alcoholic steatosis of the liver[J]. Med Welt, 1985, 36(17): 517-521.
- [35] 金玉坤, 罗雁, 陆伟. 易善复治疗酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(2): 104-105.
- [36] 钱进. 易善复治疗酒精性肝硬化52例临床分析[J]. 右江医学, 2007, 35(6): 642-643.
- [37] Ilic V, Begic-Janev A. Therapy of HBsAg-positive chronic active hepatitis[J]. Med Welt, 1991, 42(6): 523-525.
- [38] 张孝秩, 贡德曼, 巫善明, 等. 复方多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型活动性肝炎的随机对照双盲临床试验[J]. 药物流行病学杂志, 1995, 4(1): 4-6.
- [39] 刘丽珍, 蔡水泽. 阿德福韦酯联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化[J]. 河南大学学报(医学版), 2015, 34(3): 192-194.
- [40] Niederau C, Strohmeyer G, Heintges T, et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Leich Study Group[J]. Hepatogastroenterology, 1998, 45(21): 797-804.
- [41] Fassati P, Horejsi J, Fassati M, et al. The effect of essential choline phospholipids on HBsAg and on certain biochemical tests in cirrhosis of the liver[J]. Cas Lek ces, 1981, 120: 56-60.
- [42] Djuric-Milosavijevic O. Polyunsaturated phosphatidylcholine (EPL) used to prevent hepatic lesions during the treatment of tuberculosis[J]. Epat, 1982, 28: 3-9.
- [43] Hirose S, Morodoni I, Tanaka M, et al. The prophylactic effects of polyene phosphatidylcholines (EPL) on liver disorders induced by antitubercular drugs (rifampicin, isoniazid)[J]. Kiso to Rinsho, 1982, 16: 4801-4803.
- [44] 贺冬林, 吴孝雄, 罗明. 多烯磷脂酰胆碱治疗原发性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞相关性肝损伤的临床研究[J]. 传染病信息, 2014, 27(2): 102-104.
- [45] 王宝利, 崔建东. 多烯磷脂酰胆碱在妇科恶性肿瘤术后辅助化疗时护肝作用研究[J]. 西南国防医药, 2012, 22(8): 859-860.
- [46] Otegbayo JA, Kuti MA, Ogunbode O, et al. Livolin ameliorates elevations in alanine transaminase in HIV infected patients commencing highly active antiretroviral therapy[J]. Afr J Med Med Sci, 2012, 41(4): 417-422.
- [47] 陈永刚, 朱兴婕. 还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱治疗急性药物性肝损伤的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(1): 55-56.
- [48] 关荣, 吴治龙. 多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗化疗药物性肝损害的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(10): 1181-1183.
- [49] 张东萍, 肖招英, 巫爱峰, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合护肝片治疗药物性肝损伤疗效观察[J]. 中国药师, 2014, 17(9): 1524-1525, 1528.
- [50] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [51] 赵凤娥, 石振东. 多烯磷脂酰胆碱在自身免疫性肝炎治疗中的作用[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(7): 封3.
- [52] 吕雪幼, 叶国良. 多烯磷脂酰胆碱治疗老年中重度脂肪肝的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15): 1370-1373.
- [53] 岳欣, 韩国荣, 白淑芬. 多烯磷脂酰胆碱注射液治疗妊娠合并肝功能异常的疗效观察[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2009, 29(8): 1175-1177.
- [54] 胡蓉, 曾义岚, 王丽, 等. 多烯磷脂酰胆碱治疗妊娠早期合并肝炎[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2009, 7(3): 168-169.
- [55] 李永红, 闫芳. 多烯磷脂酰胆碱注射液治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(6): 469-471.
- [56] 王迎. 多烯磷脂酰胆碱治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床研究[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(2): 144-147.

收稿日期: 2017-08-01

多烯磷脂酰胆碱肝病临床应用专家委员会. 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(3): 1-7.