

多烯磷脂酰胆碱联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗急性病毒性瘀胆型肝炎患者的疗效

冯玉¹, 吴洪川¹, 郭义锦¹, 韦玲² (1.海口市第四人民医院 消化内科, 海口 571100; 2.海南医学院第二附属医院 消化内科, 海口 570311)

摘要: 目的 探讨多烯磷脂酰胆碱联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗急性病毒性瘀胆型肝炎患者的疗效。方法 选取2016年4月至2017年8月于海口市第四人民医院治疗的急性病毒性瘀胆型肝炎患者144例为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组, 每组72例。对照组患者给予多烯磷脂酰胆碱治疗, 15 ml静脉滴注, 1次/天, 疗程4周; 观察组患者在对照组基础上加用丁二磺酸腺苷蛋氨酸, 1.0 g静脉滴注, 1次/天, 疗程4周。比较两组患者治疗前后的生物化学指标, 包括TBil、DBil、ALT、AST、IL-17和TNF- α 等。结果 治疗后观察组患者的TBil、DBil、ALT、AST、IL-17和TNF- α 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组有效率为90.3% (65/72), 显著高于对照组的73.6% (53/72), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 2.524$, $P = 0.036$)。结论 多烯磷脂酰胆碱联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸可降低急性病毒性瘀胆型肝炎患者IL-17和TNF- α 表达, 加速黄疸消退, 保护患者肝功能。关键词: 瘀胆型肝炎, 急性, 病毒性; 多烯磷脂酰胆碱; 丁二磺酸腺苷蛋氨酸; 免疫炎症反应; 肝功能损伤

Effects of polyene phosphatidylcholine combined with ademetionine 1,4-butanedisulfonate on patients with acute viral cholestatic hepatitis

FENG Yu¹, WU Hong-chuan¹, GUO Yi-jin¹, WEI Ling² (1.Department of Gastroenterology, the NO.4 Hospital of Haikou, Haikou 571100, China; 2.Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of polyene phosphatidylcholine combined with ademetionine 1,4-butanedisulfonate on patients with acute viral cholestatic hepatitis. **Methods** Total of 144 patients with acute viral cholestatic hepatitis in the NO.4 Hospital of Haikou from April 2016 to August 2017 were enrolled. The patients were divided into control group and observation group according to random digital table method, 72 cases in each group. Patients in control group were intravenously dripped with 15 ml polyene phosphatidylcholine (one time per day) for 4 weeks, and patients in observation group were intravenously dripped with 1 g ademetionine 1,4-butanedisulfonate (one time per day) for 4 weeks on the basis of the control group. Blood biochemical indexes, including TBil, DBil, ALT, AST, IL-17 and TNF- α were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the level of TBil, DBil, ALT, AST, IL-17 and TNF- α of patients in observation group were significantly lower than those in control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The effective rate in observation group was 90.3% (65/72), which was significantly higher than that of control group [73.6% (53/72)], with statistically significant difference ($\chi^2 = 2.524$, $P = 0.036$). **Conclusions** Polyene phosphatidylcholine combined with ademetionine 1,4-butanedisulfonate can reduce the expression of IL-17 and TNF- α , accelerate the decline of jaundice and protect the liver function of patients with acute viral cholestatic hepatitis.

Key words: Cholestatic hepatitis, acute, viral; Polyene phosphatidylcholine; Ademetionine 1,4-butanedisulfonate; Immune inflammatory reaction; Liver injury

病毒性肝炎是我国临床常见肝病,部分患者会发生胆汁淤积,进一步损伤肝细胞,加重肝功能损伤^[1]。肝细胞功能改变、毛细胆管功能障碍和胆盐代谢异常是淤胆型肝炎常见的病理机制,保肝利胆是淤胆型肝炎的主要治疗原则,但疗效尚不令人满意,仍需探索新的有效方法^[2]。多烯磷脂酰胆碱(polyene phosphatidylcholine, PPC)可修复受损的肝细胞膜/细胞器膜,是临床推荐使用的抗炎保肝药物^[3]。丁二磺酸腺苷蛋氨酸是体内甲基供体和生理性巯基化合物的前体,可促进肝细胞中谷胱甘肽的合成,增强肝脏解毒能力,增加肝细胞膜中磷脂的甲基化,促使胆汁分泌及流动,降低体内胆汁酸水平,临床上已有其治疗淤胆型肝炎的报道^[4,5]。本研究观察了多烯磷脂酰胆碱联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸对急性病毒性淤胆型肝炎患者IL-17和TNF- α 表达的影响并分析其疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年4月至2017年8月于海口市第四人民医院治疗的急性病毒性肝炎伴发胆汁淤积患者144例为研究对象,诊断标准参照《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识:2015年更新》^[6]。排除严重心、肺、脑、肾等重要脏器功能障碍者;排除药物或酒精等原因所致的淤胆型肝炎患者;排除伴发糖尿病、高血压以及急慢性感染者;排除妊娠或哺乳期妇女。采用随机数字表法将患者随机分为对照组和观察组,每组72例。

1.2 治疗方法 对照组患者给予甘草酸二胺、门冬氨酸钾镁和还原性谷胱甘肽等常规护肝降酶退黄治疗,将15 ml多烯磷脂酰胆碱(西班牙Sanofi-Aventis Ukraine LLC公司,规格:5 ml:232.5 mg,注册证号:H20100418)加入到250 ml 5%葡萄糖注射液中静脉滴注,1次/天,疗程4周。观察组在对照组基础上加用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(意大利Abbott S.r.l.公司,规格:0.5 g,注册证号:H20140261),将1.0 g加入250 ml 5%葡萄糖注射液中静脉滴注,1次/天,疗程4周。

1.3 临床观察指标 比较两组患者治疗前和治疗后血

液生物化学指标,包括TBil、DBil、ALT、AST、IL-17和TNF- α 等。

1.4 疗效判定标准 疗效判断参照《病毒性肝炎防治方案》^[7],显效:症状、体征消失,ALT和AST恢复正常,TBil及DBil下降>70%;有效:症状、体征、肝功能指标显著改善,TBil及DBil下降>50%;无效:病情无缓解甚至加重。

1.5 统计学处理 应用SPSS 16.0统计软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,多组均数比较使用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 对照组中男38例,女34例,年龄24~64岁,平均 (36.27 ± 7.54) 岁,病程4~12天,平均 (7.13 ± 2.06) 天,感染病毒:HAV感染44例,HBV感染28例;观察组中男37例,女35例,年龄23~65岁,平均 (36.32 ± 7.61) 岁,病程3~11天,平均 (7.11 ± 2.12) 天,感染病毒:HAV感染45例,HBV感染27例。两组患者上述资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 两组患者治疗前后肝功能的变化 两组治疗前TBil、DBil、ALT和AST水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者TBil、DBil、ALT和AST水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组患者上述指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后IL-17和TNF- α 水平变化 两组患者治疗前IL-17和TNF- α 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者IL-17和TNF- α 水平均显著减低($P < 0.05$),且观察组患者IL-17和TNF- α 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者的临床疗效 观察组显效31例,有效34例,无效7例,有效率为90.3%(65/72),对照组显效24例,有效29例,无效19例,有效率为73.6%(53/72),观察组临床疗效显著优于对照组($\chi^2 = 2.524, P = 0.036$)。

表1 两组急性病毒性淤胆型肝炎患者一般资料

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	病程($\bar{x} \pm s$,天)	感染病毒(例)	
				HAV	HBV
对照组($n=72$)	38/34	36.27 ± 7.54	7.13 ± 2.06	44	28
观察组($n=72$)	37/35	36.32 ± 7.61	7.11 ± 2.12	45	27
统计量值	$\chi^2 = 0.216$	$t = 0.147$	$t = 0.153$	$\chi^2 = 0.184$	
P值	0.854	0.932	0.916	0.893	

表2 两组急性病毒性淤胆型肝炎患者治疗前后肝功能变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TBil ($\mu\text{mol/L}$)				DBil ($\mu\text{mol/L}$)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组 (<i>n</i> = 72)	214.27 ± 51.36	83.82 ± 22.51	11.515	< 0.001	158.24 ± 34.61	61.59 ± 17.32	18.412	< 0.001
观察组 (<i>n</i> = 72)	217.18 ± 53.23	52.42 ± 13.46	18.617	< 0.001	157.75 ± 33.76	41.28 ± 9.14	22.153	< 0.001
<i>t</i> 值	0.517	2.714	-	-	0.504	2.635	-	-
<i>P</i> 值	0.624	0.022	-	-	0.643	0.028	-	-

组别	ALT (U/L)				AST (U/L)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组 (<i>n</i> = 72)	283.46 ± 64.34	96.52 ± 22.15	13.642	< 0.001	154.62 ± 34.25	70.26 ± 16.82	14.362	< 0.001
观察组 (<i>n</i> = 72)	289.13 ± 66.12	64.81 ± 15.32	19.523	< 0.001	157.08 ± 34.64	51.23 ± 12.43	18.814	< 0.001
<i>t</i> 值	0.527	2.743	-	-	0.522	2.616	-	-
<i>P</i> 值	0.613	0.017	-	-	0.618	0.032	-	-

注: “-”为无相关数据

表3 两组急性病毒性淤胆型肝炎患者治疗前后 IL-17 和 TNF- α 水平变化 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	IL-17				TNF- α			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组 (<i>n</i> = 72)	65.14 ± 17.32	40.62 ± 9.61	4.812	< 0.001	52.13 ± 11.46	36.28 ± 6.25	5.014	< 0.001
观察组 (<i>n</i> = 72)	64.91 ± 17.28	27.53 ± 6.54	9.146	< 0.001	52.32 ± 11.53	24.16 ± 5.04	8.793	< 0.001
<i>t</i> 值	0.563	2.721	-	-	0.671	2.783	-	-
<i>P</i> 值	0.542	0.020	-	-	0.482	0.011	-	-

注: “-”为无相关数据

3 讨论

病毒性淤胆型肝炎的发病机制主要是因胆汁排泄障碍及反流入血, 实验室检查以DBil升高为主, 保肝利胆是临床主要治疗原则^[8]。多烯磷脂酰胆碱是修复受损肝细胞膜/细胞器膜及恢复膜功能的基本物质, 可改善肝细胞线粒体能量利用, 调节氧化应激反应, 减轻肝脏炎症^[9], 已被我国多部肝病诊疗指南列为抗炎保肝治疗药物^[10]。肝脏是腺苷蛋氨酸合成和蛋氨酸代谢的主要场所, 因此病毒性肝炎患者肝功能受损时腺苷蛋氨酸合成减少^[11], 导致胆盐及胆红素淤积, 故需补充外源性腺苷蛋氨酸。临床研究表明, 补充丁二磺酸腺苷蛋氨酸有利于病毒性肝炎淤胆患者肝细胞摄取及分泌胆红素, 减轻肝内胆汁淤积和肝细胞损害^[5]。本研究治疗后观察组患者TBil、DBil、ALT和AST水平显著低于对照组, 说明联合用药可有效促进胆红素排泄, 有利于患者胆汁淤积改善, 胆红素下降又会减少对肝细胞的损伤, 有利于患者病情缓解及恢复, 还可加速患者黄疸消退, 显著提高临床疗效。

目前研究显示免疫炎症反应与病毒性肝炎的病理损伤关系密切^[12], 并且参与病毒性淤胆型肝炎

炎发病, Liang等^[13]发现胆汁性肝硬化患者中存在IL-17因子的激活, 通过抑制IL-17表达, 减低TNF- α 和IL-6炎症因子后可发挥抗肝硬化作用。IL-17为一种炎症免疫调节因子, 其在病毒性肝炎中的表达失衡已被证实^[14,15], TNF- α 和IL-6是受IL-17调控的下游炎症因子^[16], Mitra等^[17]在自发性肝炎研究中发现, IL-17因子激活后可通过下游TNF- α 损伤肝细胞, 加重患者肝细胞损伤, 急性胰腺炎模型鼠研究显示多烯磷脂酰胆碱可显著减低炎症反应^[18], 而且可抑制LPS激发的炎症反应^[19]; 杜晓琴等^[20]研究表明多烯磷脂酰胆碱可通过降低IL-17和TNF- α 的表达显著改善妊娠期肝内胆汁淤积症患者的淤胆现象, 本研究中对照组患者TBil和DBil水平在治疗后也显著降低, 且在加用丁二磺酸腺苷蛋氨酸后进一步改善, 在其他临床试验中也观察到丁二磺酸腺苷蛋氨酸可改善患者的淤胆症状, 这一治疗作用可能与其对IL-17因子的调节作用相关。

综上所述, 多烯磷脂酰胆碱联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸可降低急性病毒性淤胆型肝炎患者IL-17和TNF- α 的表达, 加速黄疸消退, 保护肝功能。

参考文献

- [1] 应茵, 吴波明. 思美泰联合苦黄注射液治疗淤胆型肝炎疗效观察及对肝功能的影响[J]. 新中医, 2016, 48(6): 63-65.
- [2] 潘荣. 思美泰治疗肝内胆汁淤积的临床效果观察[J]. 社区医学杂志, 2017, 15(1): 31-33.
- [3] 曹杰, 蔡艾杞, 田立碧, 等. 熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸联合多烯磷脂酰胆碱对妊娠期肝内胆汁淤积症患者相关指标的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(18): 2509-2511.
- [4] 刘敏, 李桂珍, 胡伟, 等. 败黄肝宁合剂联合思美泰治疗肝硬化黄疸50例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(5): 14-16.
- [5] 张涛. 思美泰用于治疗慢性病毒性肝炎合并胆汁淤积症患者的安全性及临床效果分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(9): 68-69.
- [6] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2015年更新专业委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识: 2015年更新[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(2): 1-11.
- [7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 肝脏, 2000, 5(4): 257-262.
- [8] 肖迪, 张华, 漆洪波, 等. 思美泰联合熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 100-103.
- [9] 曹智丽, 张文双, 王维, 等. 还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱治疗对酒精性肝病患者的肝功能及肝纤维化指标的影响[J]. 广西医学, 2017, 39(3): 334-336.
- [10] 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]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(4): 313-319.
- [11] 张艳莉, 李兴国. 茵胆平肝胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 1917-1920.
- [12] 汤磊, 彭蕾, 叶珺, 等. HBV感染者IL-12和IL-18表达与肝脏病理的相关性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(1): 27-31.
- [13] Liang DY, Hou YQ, Luo LJ, et al. Altered expression of miR-92a correlates with Th17 cell frequency in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(1): 131-138.
- [14] Liu B, Gao W, Zhang L, et al. Th17/Treg imbalance and increased interleukin-21 are associated with liver injury in patients with chronic severe hepatitis B[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 46(1): 48-55.
- [15] Al-Harbi NO, Nadeem A, Al-Harbi MM, et al. Psoriatic inflammation causes hepatic inflammation with concomitant dysregulation in hepatic metabolism via IL-17A/IL-17 receptor signaling in a murine model[J]. Immunobiology, 2017, 222(2): 128-136.
- [16] Kuttkat N, Mohs A, Ohl K, et al. Hepatic overexpression of cAMP-responsive element modulator α induces a regulatory T-cell response in a murine model of chronic liver disease[J]. Gut, 2017, 66(5): 908-919.
- [17] Mitra S, Anand S, Das A, et al. A molecular marker of disease activity in autoimmune liver diseases with histopathological correlation; Foxp3/ROR γ t ratio[J]. APMIS, 2015, 123(11): 935-944.
- [18] Li X, Wu Z, Sha H, et al. Protective effects of polyenylphosphatidylcholine in rats with severe acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2015, 44(4): 596-601.
- [19] Pan W, Hao WT, Xu HW, et al. Polyene Phosphatidylcholine inhibited the inflammatory response in LPS-stimulated macrophages and ameliorated the adjuvant-induced rat arthritis[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(9): 4206-4216.
- [20] 杜晓琴, 兰云竹, 郑茜文, 等. 多烯磷脂酰胆碱对妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清IL-17, TNF- α , TGF- β 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17): 3339-3342.

收稿日期: 2018-01-24

冯玉, 吴洪川, 郭义锦, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗急性病毒性瘀胆型肝炎患者的疗效[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(3): 82-85.