

SAM 联合 UDCA 治疗急性药物性肝损伤 60 例疗效观察

林政煌¹ 赵可²

(1 江西省安福县人民医院 安福 343200; 2 南昌大学第一临床医学院 江西南昌 330006)

关键词:急性药物性肝损伤;S-腺苷蛋氨酸;熊去氧胆酸

中图分类号:R 575.1

文献标识码:B

文献编号: 1671-4040(2008)01-0022-02

急性药物性肝损伤是指药物或其代谢产物引起的肝脏损害,是常见的肝病之一,近年来随着药物品种的不断增多,药物性肝脏损害的发生率亦明显增加。我们对 60 例急性药物性肝损伤患者进行随机分组治疗,并进行临床疗效观察,0.25g×2 片,每日 2 次,餐后服;疗程 1 周。1 周后仅服奥美拉唑胶囊 20mg,日 1 次,再服用 2 周。治疗期间禁吃生冷寒凉辛辣厚味食品。

2 组病例均于治疗 6 周后行电子胃镜检查,观察糜烂病灶的改变及 HP 快速尿素酶试验。并继续观察 8 周。

3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)采用 4 级评分法,治疗前后的主要症状(胃痛、胃胀、嗝气、食少)分为无症状者 0 分,轻度 1 分,中度 2 分,重度 3 分,按治疗前后症状总分数,统计分析疗效,求出疗效指数。疗效指数=[(治疗前症状总分数-治疗后症状总分数) / 治疗前症状总分数]× 100%。(2)内镜下观察糜烂病灶的数量和病灶的炎症(渗出、充血、水肿)情况。(3)观察检测 HP 快速尿素酶试验的结果,HP 阳性者未根除,HP 阴性者为已根除。

3.2 疗效标准 疗效结果参照《中药新药临床研究指导原则》^[1]拟定。显效:主要临床症状(胃痛、胃胀、嗝气、食少)消失,疗效指数≥80%,停药观察 2 个月未复发;有效:主要临床症状明显减轻,疗效指数 40%~79%;无效:主要症状无改善或加重,疗效指数 ≤39%。

3.3 结果

3.3.1 2 组治疗前后症状评分比较 治疗后治疗组胃痛、胃胀、嗝气和食少症状的积分明显下降(P<0.01);对照组除胃痛和食少症状积分下降明显外(P<0.05),胃胀和嗝气症状积分改善不明显,与治疗组对照(P<0.05)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后症状评分比较 (X±S) 分					
组别	n	胃痛	胃胀	嗝气	食少
治疗组	50	治疗前 2.12±0.65	1.45±1.02	1.40±0.89	1.56±0.86
		治疗后 0.85±0.45 [△]	0.58±0.50 ^{△*}	0.66±0.45 ^{△*}	0.88±0.56 [△]
对照组	50	治疗前 2.22±0.62	1.50±1.22	1.54±0.88	1.65±0.89
		治疗后 1.13±0.62 [☆]	1.01±0.82	1.11±0.71	0.90±0.63 [☆]

注:同组治疗前后比较,△P<0.01,☆P<0.05;与对照组治疗后比较,*P<0.05。

3.3.2 2 组治疗后糜烂病灶比较 根据内镜报告,糜烂病灶<3 个者,病灶的炎症(渗出、充血、水肿)明显减轻,记为有效;糜烂病灶≥3 个者,病灶的炎症(渗出、充血、水肿)减轻不明显者,记为无效。结果见表 2。治疗组的总有效率 90%,优于对照组的 70%。

表 2 2 组治疗后糜烂病灶比较 例				
组别	n	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	50	45	5	90
对照组	50	35	15	70

现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 60 例均为我院 2000 年 6 月~2006 年 6 月收住患者,符合急性药物性肝损伤的诊断标准(1997, Maria)

注:2 组疗效比较,经 χ² 检验, P<0.05。

3.3.3 2 组治疗后抗 HP 疗效比较 见表 3。治疗组的总有效率 90%,优于对照组的 64%。

表 3 2 组治疗后抗 HP 疗效比较 例				
组别	n	已根除	未根除	总有效率(%)
治疗组	50	45	5	90
对照组	50	32	18	64

注:2 组疗效比较,经 χ² 检验, P<0.01。

3.3.4 2 组疗效比较 见表 4。

表 4 2 组临床疗效比较 例					
组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	50	37	10	3	94
对照组	50	19	20	11	78

注:2 组疗效比较,经 Ridit 分析, P<0.05。

4 体会

慢性糜烂性胃炎临床表现为胃痛、胃胀、嗝气和食少等,症状缠绵,单纯西药治疗后,内镜下糜烂病灶往往也难消失。该病属中医的胃脘痛或痞满范畴,该病机多为饮食不节,或思虑过度,损伤脾胃;或五志过激,肝气郁结,横逆犯胃;现代人各种压力较大,困惑较多,木不疏土的症状更是多见。脾主升清,主运化;胃与脾同属中焦,主受纳腐熟水谷,以和降为顺;脾为太阴湿土之脏,喜温燥而恶寒湿,得阳气温煦则运化健旺,胃则有喜润恶燥的特性,不仅需要阳气的蒸化,更需要阴液的濡润,脾胃同为表里,脾胃以中焦为枢,脾升胃降,保持动态的平衡。因此不管肝气犯胃、饮食伤胃或素体脾胃虚弱,导致了脾的升或胃的降出现了障碍,都会出现胃痛、胃胀或嗝气、食少等证。

针对以上病因病机分析,治疗脾胃病一方面要疏肝,另一方面要恢复脾升胃降的功能。疏肝选用小柴胡汤的柴胡和黄芩;调理脾升胃降选用半夏泻心汤,其中半夏、黄芩、黄连、干姜辛开苦降,寒湿并用,加上白芍,既扶肝又能和胃止痛,丹参加强活血散瘀,甘草调和诸药。该方寒湿并用,土木俱疏,具有疏肝和胃止痛的功效。半夏泻心汤有双向调节作用,该方可以促进胃肠的蠕动,增强幽门括约肌的张力,抑制胆汁的反流,保护胃黏膜,增强机体的免疫力,抑制幽门螺旋杆菌的活性,因而增强了临床疗效。与单纯西药组对比,该方在疗效结果、改善糜烂病灶和抗 HP 等方面均优于单纯用西药组,表明该方对糜烂性胃炎有较好的疗效,值得进一步研究。

参考文献

[1]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].第 1 辑. 1993.256

(收稿日期: 2007-02-15)

¹⁾,其中男 40 例,女 20 例,有完整的住院病历资料。随机分为两组,每组各 30 例,对照组平均年龄(50.8± 4.8)岁,治疗组为(52.1± 5.6)岁,治疗前两组在年龄、病程长短、病情轻重、肝功能检查等方面均具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组用 S-腺苷蛋氨酸 (SAM)1.0g,2 次/d,熊去氧胆酸(UDCA)0.25g,4 次/d,对照组用 SAM 1.0g,1 次/d,UDCA 0.25g,2 次/d;28d 为 1 个疗程,每周复查肝功能并记录症状、体征变化。

1.3 疗效标准 显效:临床症状消失,肝功能恢复正常,Maddrey 函数值小于 3;有效:临床症状明显减轻,ALT、AST、Maddrey 函数下降 >60%;无效:未达上述标准。

1.4 统计方法 计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效比较 疗程结束后,对照组显效 6 例(20.0%),有效 13 例(43.3%),无效 11 例(36.7%),总有效率 63.3%;治疗组分别为 26 例 (86.7%),3 例 (10.0%),1 例 (3.3%),总有效率 96.7%。两组比较治疗组优于对照组($\chi^2=8.438, P<0.01$),见表 1。

表 1 两组疗效比较 例					
组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	26	3	1	96.7
对照组	30	6	13	11	63.3

2.2 显效平均时间比较 对照组为(21.4± 7.8)d,治疗组(9.8± 6.5)d,治疗组显效所需时间明显短于对照组($t=11.135, P<0.01$)。

2.3 治疗前后肝功能变化比较 治疗前两组指标比较差异无显著;治疗后治疗组 ALT、AST 下降幅度均明显高于对照组($t=8.97\sim10.13, P<0.01$),治疗组 ALT、AST 复常率明显高于对照组($\chi^2=14.36\sim16.88, P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肝功能变化比较 ($\bar{X}\pm S$) U/L					
组别	n	ALT		AST	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	278± 89.3	43± 10.3	489± 127.5	56± 19.8
对照组	30	269± 101.7	121± 46.7	478± 116.8	124± 30.8

2.4 治疗前后 Maddrey 函数比较 Maddrey 函数计算公式:4.6× 凝血酶原延长时间(PT,s)+ 总胆红素(TBiL,mg/dL)。治疗前两组函数值无明显差异,治疗后治疗组明显低于对照组 ($t=-2.671, P<0.01$),且同一组治疗前后有明显差异($t=4.3\sim9.7, P<0.001$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 Maddrey 函数变化比较 ($\bar{X}\pm S$)			
组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	19.20± 7.30	3.78± 5.40
对照组	30	15.90± 6.50	8.30± 7.20

3 讨论

药物性肝损伤可分为可预测性和不可预测性,前者是指药物的直接毒性作用,而大多数药物性肝损伤系不可预测性,其发生机制与代谢异常和过敏反应即代谢特异体质和过敏特异体质有关,代谢特异体质与个体的细胞色素 P450 (CYP450)遗传多态性相关。与药物直接毒性相比,过敏反应

是由免疫机制介导,有不可预测性,仅发生在某些人或人群(特异体质)或家族,与剂量、疗程无关,无法在动物模型上复制及具有免疫异常的指征和肝外损害表现。其发病机制复杂,治疗也相对困难。

我们在临床中使用 SAM 及 UDCA 治疗急性药物性肝损伤,效果肯定,可能与以下因素有关。SAM 可以通过降低血浆 S-腺苷同型半胱氨酸水平,提高 SAM/S-腺苷同型半胱氨酸的比值,从而为机体提供活性甲基供体,使甲硫氨酸循环得以正常进行,从而有效防止同型半胱氨酸的堆积,减轻其对肝细胞的损伤。Lieber²⁾等研究认为 SAM 是体内真正的必需营养素,外源性补充 SAM 可以显著缓解肝病症状³⁾。炎性介质、细胞因子在药物介导的肝损伤中起着重要的作用⁴⁾,药物等经微粒体中细胞色素 P450 系统代谢过程中,可产生大量的活性氧自由基,氧自由基除直接损伤肝细胞外,还可以通过增加肝细胞对脂质过氧化的敏感性,引起肝细胞损伤⁵⁾,SAM 作为体内重要的还原剂,在拮抗自由基和氧化毒物中发挥重要作用,能提高肝微粒体贮量,抑制氧自由基的产生,从而增强自由基及其代谢产物的清除能力,抑制脂质过氧化反应,减轻自由基损伤,保护肝细胞。急性药物性肝损伤除肝细胞遭到破坏之外,亦存在毛细胆管、胆小管、胆管上皮细胞结构和功能的改变,出现肝区不适、腹胀、纳差,大多出现显性黄疸,甚至有毛细胆栓的形成,对肝脏造成持久或深层次的损害,因为肝细胞和胆管细胞在胚胎期属同源细胞,随着进一步分化产生各自的生理功能,在病理状态下,亦仍存在相互联系,相互影响⁶⁾。UDCA 通过促进内源性胆汁酸排泄,抑制肠源性胆酸的重吸收,拮抗疏水性胆酸对细胞毒作用,保护毛细胆管,稳定肝细胞膜,通过抑制组织相容性复合物 I (MHC2I)在肝细胞膜表达,从而使肝组织中的活性化 T 细胞减少,抑制细胞毒性 T 细胞对肝细胞损伤作用⁷⁾。另外,UDCA 通过诱发内源性 IFN- γ 和 IL-2 产生,降低 TNF- α 水平,从而抑制肝细胞的凋亡和炎症细胞的浸润。

参考文献

[1]Maria VAI,Victorino RMM.Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitiss[J].Hepatology,1997,26: 664-669

[2]Lieber CS.S-adenosyl-L-methioninc its role in the treatment of liver disorders[J].Am J Clin Nutr,2002,76(5): s1 183-1 187

[3]Aleynik S,Lieber CS.role of S-adenosyl-L-methioninc the treatment of hyperhomocysleinemiaand in the treatment of alcoholic liver diseases[J].Nutrition,2000,16(11-12): 1 104-1 108

[4]Song Z,Zhou Z,Uriate S,et al.S-adenosyl-l-homocysteine sensitizes to TNF-alpha heaptotoxicity in mice and liver cells a possible etiological factor in alcoholic liver disease[J].Hepatology,2004,40(4): 989

[5]SimileMM,Banni S,Angioni E5'-Methylthioadenosine administraton perverts lipid peroxidation and fibrogenesis induced in rat liver by carbon-atetrachliride intoxication[J].Hepatology,2001,34(3): 386

[6]曾民德,陈成伟.深入开展 UDCA 临床应用研究[J].肝脏,2002,7(2): 75

[7]林之海,周霞秋.UDCA 的免疫调节作用[J].肝脏,2002,7(2): 113

(收稿日期: 2007-07-30)