

高E的疗效。

参考文献

- 1 汪曾炜,刘维永,张宝仁,主编.心脏外科学[M].北京:人民军医出版社,2003:1362.
- 2 那开亮,余平.感染性心内膜炎的诊治进展[J].世界急危重病医学杂志,2006,3(5):1474-1475.
- 3 何东权,张尔永,肖锡俊,等.感染性心内膜炎的流行病学变迁[J].中国心血管病研究,2008,6(9):647-679.
- 4 刘志勇,高长青,李伯君,等.60例感染性心内膜炎的临床诊断与外科治疗[J].中国胸心血管外科临床杂志,2007,14(3):181-183.
- 5 周千星,吴正贤,黄芬,等.感染性心内膜炎特点分析(附119例报告)[J].临床心血管病杂志,2007,23(4):274-276.
- 6 朱平,张镜芳,卢聪,等.外科治疗感染性心内膜炎249例

- [J].岭南心血管病杂志,2007,13(4):258-260.
- 7 Netzer RO,Altwegg SC,Zollinger E,et al. Infective endocarditis; determinants of long term outcome[J].Heart,2002,88(1):61-66.
- 8 蔡兆斌,冯国芳,朱建华.感染性心内膜炎的临床变迁(附116例临床分析)[J].浙江临床医学,2003,5(8):563-564.
- 9 Hoen B.Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis; an update[J].Heart,2006,92(11):1694-1700.
- 10 Winston LG,Bolger AF.Modern epidemiology, prophylaxis, and diagnosis and therapy for infective endocarditis[J].Curr Cardiol Rep,2006,8(2):102-108.
- 11 Prendergast BD.Diagnosis of infective endocarditis[J].BMJ,2002,325(7369):845-846.
- 12 Vieira ML,Grinberg M,Pomerantzef PM,et al.Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis[J].Heart,2004,90(9):1020-1024.

[收稿日期 2009-02-27][本文编辑 谭毅 刘京虹]

论 著

腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗淤胆型病毒性肝炎的疗效观察

陈淑敏, 张国强, 张伊辉, 张倩, 孔丽悦, 张红霞, 王桃娥

作者单位:471009 河南·洛阳市中心医院

作者简介:陈淑敏(1961-),女,大专,主治医师,研究方向:传染病救治。电话:0379-63892022,E-mail:chenshumin1221@126.com

【摘要】 目的 观察腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗肝内胆汁淤积性病毒性肝炎的临床疗效。方法 选择急性淤胆型肝炎和慢性淤胆型肝炎患者132例,随机分为治疗组和对照组,每组各66例。治疗组给与腺苷蛋氨酸冻干粉针剂1000mg加入5%葡萄糖液250ml中静脉滴注,1次/d,熊去氧胆酸(尤思弗)250mg,2次/d口服,疗程均为4周。对照组采用门冬氨酸钾镁针剂30ml加入5%葡萄糖液250ml中静脉滴注,1次/d,疗程4周。观察症状、体征,并分别于2、4周复查肝功能,观察丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、血清总胆红素(STB)、血清结合胆红素(SCB)变化。结果 两组治疗4周后乏力、腹胀、恶心、呕吐、肝区痛等症状均基本消失;治疗组的皮肤瘙痒的有效率、肝肿大回缩有效率以及肝功能主要指标下降幅度显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。结论 腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸联合治疗无明显的毒副作用,其安全性和耐受性较好,是治疗淤胆型病毒性肝炎的有效方法。

【关键词】 腺苷蛋氨酸; 熊去氧胆酸; 胆汁淤积; 病毒性肝炎; 治疗

【中图分类号】 R512.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2009)04-0405-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.04.028

Effect of combination therapy of s-adenosylmethionine and ursodeoxycholic acid on patients with cholestatic virus hepatitis. CHEN Shu-min, ZHANG Guo-qiang, ZHANG Yi-hui, et al. Luoyang Central Hospital, Luoyang, Henan Province, 471000 China

【Abstract】 Objective To observe the effect of combined application of s-adenosylmethionine and ursodeoxycholic acid in treating patients with cholestatic virus hepatitis. Methods One hundred and thirty-two patients

were enrolled and randomized into treated group (66 patients) and control groups (66 patients). The treated group received s-adenosylmethionine and ursodeoxycholic acid simultaneously for 4 weeks. The control group received potassium-magnesium-aspartate alone for 4 weeks. Their symptoms were observed and liver function were evaluated at 2 and 4 weeks. **Results** After 4 weeks of treatment, the symptom improvement rate in treatment group were significant higher than that in control group. The treatment group had a better effect in improving of the liver function. **Conclusion** Combined application of s-adenosylmethionine and ursodeoxycholic acid could enhance the therapeutic effect in treating cholestatic virus hepatitis.

[Key words] S-adenosylmethionine; Ursodeoxycholic acid; Cholestatic virus hepatitis; Therapy

病毒性肝炎合并肝内重度胆汁淤积是目前肝病治疗的难题之一。加速黄疸消退也是改善本病预后、防治肝纤维化的关键。为探索其临床有效治疗方法,作者以腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗肝内胆汁淤积性病毒性肝炎取得满意疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005-02~2008-08 收住急性淤胆型肝炎和慢性淤胆型肝炎患者 132 例,随机分为治疗组和对照组,每组各 66 例。治疗组:男 51 例,女 15 例;年龄 18~68 岁,平均 39.5 岁;急性淤胆型肝炎 39 例,慢性淤胆型肝炎 27 例;甲型肝炎 3 例,乙型肝炎 53 例,丙型肝炎 4 例,戊型肝炎 6 例。对照组:男 52 例,女 14 例;年龄 17~66 岁,平均 38.2 岁;急性淤胆型肝炎 40 例,慢性淤胆型肝炎 26 例;甲型肝炎 3 例,乙型肝炎 53 例,丙型肝炎 3 例,戊型肝炎 7 例;诊断标准符合病毒性肝炎防治方案^[1]。两组病例的性别、年龄、病程、主要症状、体征及实验室检测结果等各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组用腺苷蛋氨酸冻干粉针剂 1000 mg 加入 5% 葡萄糖液 250 ml 中静脉滴注,1 次/d,熊去氧胆酸(尤思弗)250 mg,2 次/d 口服,疗程均为 4 周。对照组采用门冬氨酸钾镁针剂 30 ml 加入 5% 葡萄糖液 250 ml 中静脉滴注,1 次/d,疗程 4 周。两组均配合应用能量合剂、14-氨基酸、维生素等,不加用其他退黄降酶作用为主的药物。治疗后每日观察症状、体征,并分别于 2、4 周复查肝功能,观察丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、血清总胆红素(STB)、血清结合胆红素(SCB)等变化。

1.3 疗效评定 各项症状以消失和明显好转及肝肿大回缩为有效,以此计算症状和体征改善的有效率;对皮肤瘙痒,肝肿大进行组间有效率的比较;观察治疗前后肝功能(主要是丙氨酸转氨酶、血清总胆红素)的变化,进行组间降幅(均值)及复常率的比

较。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 症状体征疗效比较 (1)急性淤胆型肝炎:两组治疗 4 周后乏力、纳差、腹胀、恶心、呕吐及肝区痛等症状均消失;对皮肤瘙痒有效率分别为治疗组 87.18% (34/39),对照组为 57.5% (23/40);两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 8.65, P<0.01$);肝肿大回缩有效率治疗组为 79.49% (31/39),对照组为 55% (22/40),两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.37, P<0.05$)。(2)慢性淤胆型肝炎:两组治疗 4 周后乏力、腹胀、恶心、呕吐、肝区痛等症状均基本消失;对皮肤瘙痒的有效率治疗组为 92.59% (25/27),对照组为 53.85% (14/26),两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 10.22, P<0.01$);肝肿大回缩有效率治疗组为 62.96% (17/27),对照组为 34.62% (9/26),两组比较有统计学意义($\chi^2 = 4.24, P<0.05$)。

2.2 肝功能变化比较 两组治疗 4 周后,治疗组 ALT、AST、STB、SDB 的降幅明显高于对照组。急性淤胆型肝炎和慢性淤胆型肝炎治疗前后肝功能比较见表 1~2。

表 1 两组急性淤胆型肝炎患者治疗前后肝功能主要指标比较

组别 例数	ALT(IU/L)		STB(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 39	442 \pm 56	44 \pm 24*	302 \pm 26	54 \pm 29*
对照组 40	437 \pm 42	189 \pm 19*	317 \pm 22	169 \pm 25*

注:组内比较 * $P<0.01$

表 2 两组慢性淤胆型肝炎患者治疗前后肝功能主要指标比较

组别 例数	ALT(IU/L)		STB(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 27	228 \pm 50	52 \pm 29*	296 \pm 36	65 \pm 44*
对照组 26	232 \pm 46	105 \pm 32*	304 \pm 28	189 \pm 35*

注:组内比较 * $P<0.01$

2.3 副反应 治疗中未发现腺苷蛋氨酸、熊去氧胆

酸有明显不良反应。

3 讨论

3.1 腺苷蛋氨酸是蛋氨酸和三磷酸腺苷在腺苷蛋氨酸酶作用下产生的一种自然化合物;它在体内转甲基和转硫基起着关键作用。在肝内,通过使质膜磷脂甲基化而调节肝脏细胞膜的流动性,而且通过转硫基反应促进硫化产物的合成得以解毒。只要肝内腺苷蛋氨酸的生物利用度在正常范围内,这些反应就有助于防止肝内胆汁郁积。体内缺乏腺苷蛋氨酸,势必影响肝细胞处理胆红素的能力而造成肝内胆汁淤积和肝细胞损伤。因此补充腺苷蛋氨酸可以克服淤胆型肝炎时腺苷蛋氨酸合成酶活性降低所致的代谢障碍,有助于机体防止胆汁郁积的产生^[2]。

3.2 肿瘤坏死因子(TNF)作为一种重要的细胞介质,既参与机体防御、内环境及免疫稳定等生理过程,也可以作为感染、炎症和损伤的病理因子,在病毒性肝炎肝细胞坏死中起重要作用^[3]。腺苷蛋氨酸的作用除了维护肝细胞膜的结构与功能外,还可能与对抗 TNF 的作用有密切关系。应用腺苷蛋氨酸可抑制 TNF α 的表达,从而降低血清 TNF 水平,减轻肝内胆汁淤积和肝细胞损害的程度^[4]。

3.3 熊去氧胆酸(UDCA)在正常人体的含量比总胆汁酸(4%)还低,是通过肠道细菌对初级胆酸-鹅去氧胆酸的 7- β 差向异构作用而形成,使之较鹅去氧胆酸及其他胆汁酸更具亲水性。在肝内胆汁淤积时,内源性疏水性胆汁酸,包括鹅去氧胆酸、去氧胆酸和石胆酸在肝细胞及胆酸池中滞留,以致损伤肝细胞和小胆管上皮细胞。有学者提出 UDCA 在治疗淤胆时表现出来的肝细胞保护作用在于它的亲水性。由于其表面活性弱,因此分裂、溶解膜质的倾向性很弱,能稳定被疏水性胆汁酸结合的肝细胞膜,拮抗其细胞毒作用。肝内胆汁淤积在病理生理上表现为肝细胞功能性的胆汁排泌障碍,体内胆汁酸和胆汁其他成分滞留,从而使肝细胞膜结构和膜的流动

性发生改变,使其表面的 Na-K ATP 酶活力下降。而 UDCA 具有利胆作用,口服后肝细胞分泌的 UDCA 增多,通过增加胆汁酸的分泌刺激胆汁流量,改变胆汁酸成分,使肝细胞膜表现 Na-K ATP 酶活力增强^[5]。UDCA 既能增加胆酸依赖性胆汁流,又能增加非胆酸依赖性的胆汁流,冲洗毛细胆管,溶解胆酸,这在淤胆型肝炎治疗中所起作用是不可忽视的。有学者研究发现,肝内胆汁淤积能使肝细胞膜及胞浆内的 MHC I 型抗原表达迅速增加,使细胞毒性 T 淋巴细胞识别和杀伤范围增加,因此肝内胆汁淤积时肝细胞更易受到免疫破坏。有学者发现 IFN γ 是诱导 MHC I 型抗原表达增加的重要淋巴因子,白介素 2 能激活细胞毒性 T 淋巴细胞。UDCA 能抑制 IFN γ 和白细胞介素 2 的活性,故能抑制肝细胞膜上 MHC I 型抗原的表达和细胞毒性 T 淋巴细胞的活性,减少肝细胞的免疫损伤。腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸联合治疗无明显的毒副作用,其安全性和耐受性较好。在治疗淤胆型肝炎时,腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸是目前临床上较为理想的治疗方法。

参考文献

- 1 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]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56.
 - 2 Chawla RK, Bonkovsky HL, Calambos JT. Biochemistry and pharmacology of S-adenosyl-L-methionine and rationale for its use in liver disease[J]. Drugs, 1990, 40 (Suppl 3): 98-110.
 - 3 张定凤, 任红, 郭树华, 等. 肿瘤坏死因子在病毒性肝炎肝坏死中的作用及其防护[J]. 中华医学杂志, 2005, 75: 438.
 - 4 Watson WH, Zhao Y, Chawla RK. S-adenosylmethionine attenuates the lipopolysaccharide-induced expression of the gene for tumour necrosis factor alpha[J]. Biochem J, 1999, 342(Pt1): 21-25.
 - 5 Duerksen DR, Van Aerde JE, Gramlich Let al. Intravenous ursodeoxycholic acid reduces cholestasis in parenterally fed newborn piglets[J]. Gastroenterology, 1996, 111(4): 1111-1117.
- [收稿日期 2009-03-03][本文编辑 谭毅 覃柯滔]

《中国临床新医学》杂志读者、作者联系卡

(本表复印填写后寄回本刊)

姓名		性别		出生年月		职务	
职称		学位		专业			
单位		地址					
电话		E-mail				邮编	