

牛磺熊去氧胆酸治疗重度黄疸型乙型病毒性肝炎的疗效观察

王新亭, 张传雷, 陈晓琦, 冀爱英, 陈欣菊, 袁媛

作者单位: 450000 郑州, 河南中医药大学第一附属医院消化内科

作者简介: 王新亭(1984-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 原发性肝癌的微创及肝病的内科综合治疗。E-mail: 16603706@qq.com

通讯作者: 陈欣菊(1968-), 女, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 原发性肝癌的微创及肝病的内科综合治疗。E-mail: chenxinju1215@126.com

[摘要] **目的** 探讨牛磺熊去氧胆酸治疗重度黄疸型乙型病毒性肝炎的疗效。**方法** 将80例重度黄疸型乙型病毒性肝炎患者随机分为干预组和对照组, 每组40例。对照组给予恩替卡韦抗病毒及还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷保肝类药物常规治疗。干预组在常规治疗的基础上, 给予牛磺熊去氧胆酸胶囊250 mg口服, 2次/d。时间均为14 d。观察两组患者治疗前后总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)及碱性磷酸酶(ALP)变化情况。**结果** 两组患者的TBIL、DBIL、ALT、AST、ALP水平治疗后较治疗前均明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 干预组较对照组降低更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。应用牛磺熊去氧胆酸患者仅1例出现轻微上腹部不适症状。**结论** 牛磺熊去氧胆酸辅助治疗重度黄疸型乙型病毒性肝炎可明显降低TBIL、DBIL、ALT、AST及ALP水平。

[关键词] 乙型病毒性肝炎; 牛磺熊去氧胆酸; 临床观察

[中图分类号] R 512.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)12-1243-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.12.19

Efficacy of tauroursodeoxycholic acid in treatment of severe jaundice type B viral hepatitis WANG Xin-ting, ZHANG Chuan-lei, CHEN Xiao-qi, et al. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of tauroursodeoxycholic acid in treatment of severe jaundice type B viral hepatitis. **Methods** Eighty patients with severe jaundice type B viral hepatitis were randomly divided into intervention group and control group, with 40 cases in each group. The control group was given entecavir anti virus, and then treated with glutathione and compound glycyrrhizin. On the basis of routine treatment, the intervention group was given tauroursodeoxycholic acid capsules 250 mg orally, 2 times daily for 14 days. The changes of total bilirubin(TBIL), direct bilirubin(DBIL), alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST) and alkaline phosphatase(ALP) were observed in the two groups before and after treatment. **Results** In the two groups, compared with those before treatment, the levels of TBIL, DBIL, ALT, AST and ALP were significantly decreased after treatment($P < 0.05$), while those in the intervention group were decreased more significantly than those in the control group($P < 0.05$). Only one patient receiving tauroursodeoxycholic acid had mild symptoms of upper abdominal discomfort. **Conclusion** As an adjuvant therapy, tauroursodeoxycholic acid can significantly reduce the total bilirubin(TBIL) and direct bilirubin(DBIL), alanine aminotransferase(ALT) and aspartate aminotransferase(AST) and alkaline phosphatase(ALP) for the patients with severe jaundice type B viral hepatitis.

[Key words] Hepatitis B; Tauroursodeoxycholic acid; Clinical observation

重度黄疸型病毒性肝炎是由肝炎病毒引发的一种传染性疾病,我国最常见的乙肝病毒为嗜肝病毒。本病病情复杂,具有一定的治疗难度^[1]。病毒性肝

炎患者体内的病原体在肝脏内引起组织病变后,肝内间质细胞会产生增生性炎症反应,而炎症反应易导致肝脏与免疫复合物粘连,影响肝脏摄取、转运等

正常功能,引起血总胆红素(TBIL)代谢发生异常,继而形成黄疸^[2]。牛磺熊去氧胆酸是熊去氧胆酸在胆汁中的生理活性形式,具有溶石、保肝、降黄、降酶等多种生理功能,临床可用于治疗肝功能异常及高胆红素血症^[3]。本文通过对牛磺熊去氧胆酸治疗重度黄疸型病毒性肝炎患者的疗效观察,旨在为今后的临床诊治提供一个参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013~2017年在河南中医药大学第一附属医院接受治疗的重度黄疸型乙型病毒性肝炎患者80例,其诊断标准:(1)患者存在乙型肝炎或乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性既往史,病程>6个月。(2)临床中依然有肝炎症状及出现肝功能异常现象的病毒标志显示阳性,所有患者的血清TBIL均>171 μmol/L,凝血酶原时间(PT)延长不超过5 s。(3)HBV-DNA复制 $\geq 10^4$ copies/ml,病理组织学出现变化者^[4]。80例中男58例,女22例,年龄23~57(42.1±6.3)岁。将患者随机分为干预组和对照组,每组40例,两组患者在性别、年龄及实验室检查结果等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。排除标准:严重心血管疾病、呼吸系统及内分泌系统疾病、精神障碍、神经病变、血液系统疾病;年龄>85岁;恶性肿瘤;甲、丙、丁和戊型肝炎病毒合并感染患者及药物性肝炎患者。

1.2 治疗方法 (1)对照组:施以常规治疗,给予恩替卡韦分散片(润众 国药准字 H20100019,正大天晴药业集团股份有限公司)0.5mg,口服,1次/d;还原型谷胱甘肽(阿拓莫兰 国药准字 H19991068,重

庆药友制药有限责任公司)2.4 g,静脉滴注,1次/d;复方甘草酸苷注射液(美能 国药准字 J20130071,日本米诺发源制药株式会社座间工厂)60 ml,静脉滴注,1次/d。(2)干预组:在对照组常规治疗的基础上,给予牛磺熊去氧胆酸胶囊(滔罗特 注册证号 H20110233,意大利贝斯迪大药厂)250 mg,口服,2次/d。两组疗程均为14 d。

1.3 观察指标及评价标准 检测治疗前及治疗14 d后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清TBIL、直接胆红素(DBIL)、碱性磷酸酶(ALP)等血清学指标。检测过程:空腹状态下使用真空采血管采集肘静脉血液标本5 ml,离心取血清上机(全自动生化分析仪 贝克曼 AU5800),应用谷丙转氨酶检测试剂盒(贝克曼)、谷草转氨酶检测试剂盒(贝克曼)、总胆红素检测试剂盒(贝克曼)、直接胆红素检测试剂盒(贝克曼)、碱性磷酸酶检测试剂盒(贝克曼)检测相应指标。同时观察应用牛磺熊去氧胆酸胶囊的不良反应。评价两种治疗方法的效果。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者经治疗后肝功能较治疗前均好转($P<0.05$),且干预组治疗后观察指标降低幅度明显大于对照组。见表1。干预组仅1例出现上腹部不适症状,连续应用3 d后症状消失,提示应用牛磺熊去氧胆酸胶囊安全及耐受性较好。

表1 两组患者治疗前后肝功能情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μmol/L)		DBIL(μmol/L)		ALP(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
干预组	40	625.6±101.4	120.3±20.9	450.4±108.1	137.1±36.9	256.9±46.0	100.5±25.2	161.3±39.2	71.6±30.4	188.6±30.1	127.3±32.4
对照组	40	647.5±121.6	186.7±21.5	436.6±119.3	193.1±28.6	258.4±43.6	153.9±25.2	158.9±40.8	102.7±23.4	183.9±20.7	142.7±23.6
t	-	0.875	14.006	0.542	7.586	0.150	9.477	0.268	5.127	0.814	2.430
P	-	0.384	0.000	0.589	0.000	0.881	0.000	0.789	0.000	2.023	0.017

3 讨论

重度黄疸型病毒性肝炎临床常见,目前临床上治疗的关键在于控制病毒的繁殖和阻碍病情的进展。恩替卡韦又称为恩替卡韦水合物或者恩替卡韦A水合物,是最新研制开发的处于一线抗乙肝病毒的药物,属于环戊酰鸟苷类似物,能有效抑制乙肝病毒,改善肝脏炎症^[5]。重度黄疸型病毒性肝炎存在明显的氧化损伤,可释放出大量活泼的氧自由基,可

使肝细胞蛋白变性、酶活性丧失、核酸突变、细胞膜磷脂双键破坏,肝细胞损害重,而还原型谷胱甘肽,能中和氧自由基对组织的损害,转化成容易代谢的酸性物质,加速自由基的排泄,对肝脏的合成、解毒、雌激素灭活等功能起保护作用^[6]。针对肝脏的炎症及细胞损伤,复方甘草酸苷可将花生四烯酸在起始阶段代谢水平阻断,有效保护肝细胞膜,对磷脂酶A2活性进行抑制,并将补体经典途径抑制,发挥抗

氧自由基以及抗炎作用^[7]。临床上常将二者作为经典的护肝药物组合,而临床应用抗病毒及护肝治疗后,本病仍表现病程长、症状重、经济负担重等特点。有研究表明牛磺熊去氧胆酸不仅在胆汁淤积症中表现出较强的黏膜保护作用,而且在细胞凋亡和组织修复等多方面都能发挥其独特的药理作用^[8],目前对该病的高胆红素血症针对性用药的相关研究并不多。熊去氧胆酸为治疗原发性胆汁性肝硬化的唯一有效药物,能够防止胆汁淤积和限制肝细胞损害,增加胆汁流量或降低磷脂或胆固醇的胆汁排泄^[3]。牛磺熊去氧胆酸是最新的第三代口服胆汁酸,是熊去氧胆酸在胆汁中的生理活性形式^[9]。笔者对其在重度黄疸型病毒性肝炎的作用进行了观察研究,发现应用牛磺熊去氧胆酸可明显改善患者的肝功能水平,能改善重度黄疸型乙型病毒性肝炎的疾病进程,且价格相对低廉,应用方便,安全性及耐受性较好。重度黄疸型病毒性肝炎多伴随肝内胆汁淤积,熊去氧胆酸在肝内胆汁淤积治疗中的积极意义已得到临床认可^[10]。熊去氧胆酸可通过增加胆汁酸向胆小管分泌,同时竞争性抑制回肠的胆汁酸重新吸收,进而降低血清中疏水性胆汁酸的浓度,达到保护胆管细胞及肝细胞的目的,同时通过抑制外周血单核细胞等免疫细胞功能,减少胆管上皮细胞组织相容性抗原过度表达,遏制损伤性细胞因子产生;抑制胆管细胞和肝细胞内线粒体膜通透性,启动表皮生长因子受体,促使分裂原活化蛋白激酶^[11]。除此之外,我们的研究结果还提示牛磺熊去氧胆酸能改善患者的胆汁酸水平。有研究显示高胆汁酸与

重度黄疸型病毒性肝炎患者皮肤瘙痒相关^[12],改善胆汁酸水平可改善患者的皮肤瘙痒症状。

参考文献

- 1 邓巧娟,陈 恺. 腺苷蛋氨酸在治疗重度黄疸型病毒性肝炎中的可行性及安全性[J]. 中国医药科学,2015,5(19):196-198.
- 2 汤剑平,沈雪梅,吕晓莉. 复方丹参加硫酸镁联合腺苷蛋氨酸治疗高黄疸型肝炎疗效观察[J]. 吉林中医药,2012,32(6):590-591.
- 3 胡祥正,臧臻臻. 熊去氧胆酸衍生物及其生物活性研究进展[J]. 中国生化药物杂志,2016,37(7):194-200.
- 4 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- 5 王良超. 观察恩替卡韦治疗慢性重度乙型肝炎患者的临床疗效及安全性[J]. 中国实用医药,2015,10(7):134-135.
- 6 姜 荷,李 群,张国旗,等. 慢性乙型肝炎患者血清还原型谷胱甘肽的水平变化及其对肝功能与影响[J]. 山东医药,2017,57(33):23-25.
- 7 鹿 成. 复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎的临床可行性研究[J]. 中外医疗,2017,36(6):123-124,148.
- 8 史 杰,陈 思,赵淑娟. 牛磺熊去氧胆酸的获取方法及药理研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2017,31(2):89-94.
- 9 王 鹏,朱荣菊. 牛磺熊去氧胆酸的合成进展[J]. 氨基酸和生物资源,2013,35(2):46-50.
- 10 韦晓东,李 菁. 胆汁淤积综合征的病因诊断及治疗进展[J]. 中国临床新医学,2010,3(12):1253-1256.
- 11 Kim KA, Jeong SH. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis[J]. Korean J Hepatol, 2011, 17(3):173-179.
- 12 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1989-1999.

[收稿日期 2018-02-07][本文编辑 杨光和]