

# 护肝片联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性肝硬化的临床研究

马瑞宏<sup>1</sup>, 黄颖秋<sup>1</sup>, 杨金秋<sup>2</sup>

1. 本溪钢铁(集团)总医院 消化内科, 辽宁 本溪 117000

2. 本溪钢铁(集团)总医院 体检科, 辽宁 本溪 117000

**摘要:** **目的** 探讨护肝片联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性肝硬化患者的安全性与有效性。**方法** 选取2016年1月—2018年1月在本溪钢铁集团总医院治疗的原发性胆汁性肝硬化患者141例,随机分成对照组(70例)和治疗组(71例)。对照组患者口服丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片,2片/次,1次/d;治疗组患者在对照组的基础上口服护肝片,4片/次,3次/d。两组患者连续治疗3个月。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者生活质量评分和肝纤维化指标水平及肝硬化血清学指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为81.43%和94.37%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者WHOQOL-BREF评分均显著升高( $P < 0.05$ ),血清透明质酸(HA)和IV型胶原检测试剂盒(IV-C)水平均显著降低( $P < 0.05$ ),且治疗组这些指标明显好于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者A/G水平显著升高( $P < 0.05$ ),血清同型半胱氨酸(Hcy)和胰岛素(Ins)水平均显著降低( $P < 0.05$ ),且治疗组患者肝硬化血清学指标明显优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 护肝片联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效显著,不但能够改善患者的肝纤维化水平,而且还能提升患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 护肝片; 丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片; 原发性胆汁性肝硬化; 透明质酸; IV型胶原检测试剂盒; 同型半胱氨酸

**中图分类号:** R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)03-0705-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.028

## Clinical study on Hugan Tablets combined with ademetionine 1,4-butanedisulfonate in treatment of primary biliary cirrhosis

MA Rui-hong<sup>1</sup>, HUANG Ying-qiu<sup>1</sup>, YANG Jin-qiu<sup>2</sup>

1. Department Digestive Internal, General Hospital of Benxi Steel Group, Benxi 117000, China

2. Department of Physical Examination, General Hospital of Benxi Steel Group, Benxi 117000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the safety and efficacy of Hugan Tablets combined with ademetionine 1,4-butanedisulfonate in treatment of primary biliary cirrhosis. **Methods** Patients (141 cases) with primary biliary cirrhosis in General Hospital of Benxi Steel Group from January 2016 to January 2018 were randomly divided into control (70 cases) and treatment (71 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Ademetionine 1,4-Butanedisulfonate Enteric Coated Tablets, 2 tablets/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Hugan Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the quality of life scores, liver fibrosis markers and serological indicators of liver cirrhosis in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 81.43% and 94.37% respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the WHOQOL-BREF scores in two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), but serum HA and IV-C levels were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the A/G levels in two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), but serum Hcy and Ins levels were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and these serological indicators of liver cirrhosis levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Hugan Tablets combined with ademetionine 1,4-butanedisulfonate has significant curative effect on treatment of primary biliary cirrhosis, can not only improve liver fibrosis, but also improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Hugan Tablets; Ademetionine 1,4-Butanedisulfonate Enteric Coated Tablets; primary biliary cirrhosis; HA; IV-C; Hcy

收稿日期: 2018-09-25

作者简介: 马瑞宏(1979—),女,副主任医师,研究方向为消化内科常见疾病。E-mail: 18941435845@163.com

原发性胆汁性肝硬化是一种与其他自身免疫性疾病并存的慢性胆汁淤积性疾病,好发于中年妇女,呈进行性纤维化发展,最终可演变成肝硬化、肝功能衰竭,严重威胁着患者的生命安全<sup>[1]</sup>。目前临床上对于原发性胆汁性肝硬化治疗主要采取药物干预或者肝移植,丁二磺酸腺苷蛋氨酸是临床常用的治疗药物,具有促进胆汁转运、保护肝细胞、抗细胞凋亡以及免疫调节作用,对胆汁淤积型肝硬化具有较好的治疗效果<sup>[2]</sup>。护肝片是一种中药复方制剂,具有保肝降酶、修复受损肝细胞、阻断肝纤维化进程的作用,临床常用于慢性肝炎或早期肝硬化的治疗<sup>[3]</sup>。本研究将护肝片与丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合用于原发性胆汁性肝硬化的治疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取本溪钢铁集团总医院 2016 年 1 月—2018 年 1 月收治的原发性胆汁性肝硬化患者 141 例进行临床研究,所有入组患者均符合《肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案)》中对原发性胆汁性肝硬化的诊断标准<sup>[4]</sup>。141 例原发性胆汁性肝硬化患者中男 108 例,女 33 例,年龄 42~69 岁,平均病程(55.63±6.87)岁,按照 Child-Pugh 分级:A 级 63 例,B 级 61 例,C 级 17 例。

### 1.2 药物

丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片由 ABBVIE S.R.L. 生产,规格 500 mg/片,产品批号 19850735、2160463;护肝片由黑龙江葵花药业股份有限公司生产,规格 0.36 g/片,产品批号 20150912、20170316。

### 1.3 分组和治疗方案

141 例患者随机分成对照组(70 例)和治疗组(71 例),其中对照组男 53 例,女 17 例,年龄 42~68 岁,平均病程(55.49±6.96)岁,按照 Child-Pugh 分级:A 级 31 例,B 级 31 例,C 级 8 例;治疗组男 55 例,女 16 例,年龄 43~69 岁,平均病程(55.85±6.69)岁,按照 Child-Pugh 分级:A 级 32 例,B 级 30 例,C 级 9 例。两组患者在性别、年龄、病程以及分级等一般资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片,2 片/次,1 次/d;治疗组患者在对照组基础上口服护肝片,4 片/次,3 次/d。两组均连续治疗 3 个月。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[4]</sup>

显效:患者临床症状均完全消失,肝脾肿大稳

定、无叩压痛或者腹水消失,同时肝功能指标恢复正常,以上各指标均稳定 0.5~1 年;好转:患者临床症状消失或明显好转,肝脾肿大稳定、无叩压痛或腹水减轻 50%以上而未完全消失,同时肝功能指标下降 50%以上而未完全正常;无效:未达到好转标准或恶化者。

总有效率=(显效+有效)/总例数

## 1.5 观察指标

**1.5.1 WHOQOL-BREF 评分<sup>[5]</sup>** 采用 WHOQOL-BREF 量表对患者治疗前后生活质量水平进行评价,评价内容包含生理、心理、社会以及环境 4 个方面,得分越高表明患者生活质量越好。

**1.5.2 肝纤维化指标水平** 分别于治疗前后采用人透明质酸检测试剂盒(HA,研域化学试剂有限公司)、人IV型胶原检测试剂盒(IV-C,酶联生物试剂科技有限公司)对患者静脉血清的 HA 和IV-C 水平进行检测,具体检测方式按照试剂盒说明书进行。

**1.5.3 肝硬化血清学指标水平** 分别于治疗前后采用同型半胱氨酸测定试剂盒(Hcy,北京世纪沃德生物科技有限公司)、人胰岛素检测试剂盒(Ins,北京利维宁生物科技有限公司)对患者静脉血清的 Hcy 和 Ins 水平进行检测,具体检测方式按照试剂盒说明书进行。另外 A/G 水平采用美国雅培 i2000 型全自动生化分析仪检测患者治疗前后的白蛋白和球蛋白水平,并计算 A/G 值。

## 1.6 不良反应观察

观察患者治疗期间出现的药物不良反应并进行统计分析。

## 1.7 统计学处理

本次研究均采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,其中计数资料均采用  $\chi^2$  检验进行检验,计量资料采用  $t$  检验进行处理。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床效果比较

治疗后,对照组患者显效 33 例,好转 24 例,无效 13 例,临床总有效率为 81.43%;治疗组患者显效 38 例,好转 29 例,无效 4 例,临床总有效率为 94.37%,两组患者临床疗效比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组生活质量评分和肝纤维化指标水平比较

治疗后,两组患者 WHOQOL-BREF 评分均显著升高,而血清 HA 和IV-C 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ );且

治疗后治疗组这些指标明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组患者肝硬化血清学指标比较

治疗后, 两组患者 A/G 水平均显著升高, 血清

Hcy 和 Ins 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 且治疗后治疗组患者肝硬化血清学指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 好转/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 71  | 33   | 24   | 13   | 81.43  |
| 治疗 | 70  | 38   | 29   | 4    | 94.37* |

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表 2 两组生活质量评分和肝纤维化指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on quality of life scores and liver fibrosis markers between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | WHOQOL-BREF 评分 |               | HA/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |              | IV-C/(μg·L <sup>-1</sup> ) |               |
|----|-----|----------------|---------------|---------------------------|--------------|----------------------------|---------------|
|    |     | 治疗前            | 治疗后           | 治疗前                       | 治疗后          | 治疗前                        | 治疗后           |
| 对照 | 70  | 51.97±9.65     | 66.27±11.04*  | 247.47±25.78              | 137.52±7.51* | 168.05±19.32               | 104.25±11.56* |
| 治疗 | 71  | 52.41±9.43     | 82.65±12.43*▲ | 245.13±26.05              | 80.82±6.84*▲ | 169.45±18.73               | 76.5±7.32*▲   |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组肝硬化血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serological indicators of liver cirrhosis between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | Hcy/(μmol·L <sup>-1</sup> ) |             | Ins/(μIU·mL <sup>-1</sup> ) |             | A/G       |             |
|----|-----|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|-----------|-------------|
|    |     | 治疗前                         | 治疗后         | 治疗前                         | 治疗后         | 治疗前       | 治疗后         |
| 对照 | 70  | 33.10±8.49                  | 15.76±3.46* | 35.26±11.49                 | 17.23±4.01* | 1.04±0.32 | 1.28±0.41*  |
| 治疗 | 71  | 32.97±8.75                  | 8.91±1.94*▲ | 35.61±11.13                 | 9.56±2.42*▲ | 0.99±0.37 | 1.59±0.48*▲ |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组患者药物不良反应比较

两组患者治疗期间并未出现药物相关不良反应, 安全性较好。

### 3 讨论

肝硬化多数患者起病隐匿, 无任何特异性的临床表现, 发现时大部分已步入失代偿期, 难以逆转。根据发病原因, 肝硬化可分成多种类型, 其中病毒性肝炎肝硬化在我国最为常见, 少数患者为酒精性肝硬化、血吸虫性肝硬化和原发性胆汁性肝硬化。其中原发性胆汁性肝硬化多见于中老年妇女, 男女发病率约 1:9, 其中 10% 患者无任何不适症状, 但多数患者以瘙痒为首发症状, 继而可出现黄疸、尿色加深等症状<sup>[6]</sup>。临床上对于原发性胆汁性肝硬化的治疗主要采取药物进行治疗, 其中熊去氧胆酸和丁二磺酸腺苷蛋氨酸是临床常用药物<sup>[7]</sup>。丁二磺酸

腺苷蛋氨酸是机体内一种重要的辅酶, 是蛋氨酸在体内的主要活性形式, 该物质可通过转甲基作用生成甲基化磷脂和磷脂酰胆碱, 进而促进胆汁排泄, 改善胆汁淤积症状。腺苷蛋氨酸还可通过转巯基作用提升肝脏的解毒作用, 防止自由基对肝脏的损伤, 进而发挥降酶、退黄、促进肝细胞再生等作用<sup>[8]</sup>。护肝片是一种中成药复方制剂, 其主要组分包括板蓝根、五味子、茵陈、柴胡、猪胆粉、绿豆等, 中医临床认为其具有疏肝理气、健脾消食、降酶解毒的功效, 药理研究表明护肝片具有保肝降酶、增强肝脏解毒、修复损伤的肝细胞、阻断肝细胞纤维化、促进胆汁分泌与排泄、增强机体免疫力等多种作用, 因此对各种肝损伤、肝硬化均具有较好的辅助治疗作用<sup>[3]</sup>。

本研究结果显示, 治疗组临床总有效率显著高

于对照组,且两组均未出现明显的药物不良反应,说明联合用药可显著提升丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效,且未增加毒副作用。另外,本研究发现联合用药组患者的生活质量水平要明显高于单独用药组,对提升患者生活质量以及治疗满意度具有较好的作用。

透明质酸主要是通过肝脏进行降解,当患者肝脏受损或者门静脉短路时可导致血清内透明质酸水平显著上升,且其血清水平与肝纤维化程度呈正相关,因此临床上常用HA水平来判断患者肝纤维化的程度<sup>[9]</sup>。肝纤维化的实质是肝脏内胶原的大量沉积,而IV型胶原作为基底膜的核心结构在肝纤维化的过程中具有重要作用<sup>[10]</sup>。本研究结果发现治疗组患者透明质酸和IV型胶原水平均较对照组更低,说明联合用药组对阻断肝纤维化进程要明显优于单独用药组,对肝功能的恢复具有明显作用。同型半胱氨酸在肝实质损伤时可引起代谢障碍,但肝脏强大的代偿功能可使得急性和慢性肝病血清同型半胱氨酸浓度间存在较大的差异,因此对肝硬化的确诊以及疾病严重程度判断具有重要意义<sup>[11]</sup>。胰岛素是一种经胰岛 $\beta$ 细胞分泌经门静脉导管入肝的蛋白质激素,主要经肝脏灭活,而肝硬化患者因肝脏摄取胰岛素能力下降而导致血清胰岛素水平显著上升,因此可作为肝硬化疾病程度的标志物<sup>[12]</sup>。白球比是指白蛋白与球蛋白的比值,正常情况下人体血液内白蛋白水平要高于球蛋白,但肝脏受损时可导致白蛋白生产减少,球蛋白因免疫系统激活而水平升高,因此可出现白球比水平降低的现象,临床常用于肝硬化的辅助诊断<sup>[13]</sup>。本研究结果显示治疗组患者A/G水平显著高于对照组,而血清Hcy和Ins水平均显著低于对照组,说明护肝片可在丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性肝硬化的基础上改善肝脏受损情况,对于延缓肝硬化进程,保证患者生活质量方面有重要作用。

综上所述,护肝片联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效显著,不但能够改善患者的肝纤维化水平,而且还能够提升患者生活质量,值得临床推广应用。

#### 参考文献

- [1] 顾波峰,姚定康,谢渭芬.原发性胆汁性肝硬化发病机制的研究进展[J].肝脏,2013,8(2):53-56.
- [2] 李昱江,诸葛宇征.S-腺苷蛋氨酸在肝脏疾病发生发展中作用的研究进展[J].东南大学学报:医学版,2012,31(5):661-664.
- [3] 朱萍.护肝片治疗慢性乙型肝炎60例疗效分析[J].职业与健康,2005,24(1):193-194.
- [4] 张育轩.肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案)[J].中国中西医结合杂志,1994,14(4):237-238.
- [5] Orley J, Saxena S, Herrman H. Quality of life and mental illness: reflections from the perspective of the WHOQOL[J].Br J Psychiatry, 1998, 172: 291-293.
- [6] 何方平,陈兰.原发性胆汁性肝硬化的流行病学及自然病程研究进展[J].实用肝脏病杂志,2013,16(2):97-98.
- [7] 王娜莉,张顺财.原发性胆汁性肝硬化治疗进展[J].肝脏,2006,11(3):201-203.
- [8] 樊一桥.腺苷蛋氨酸临床应用的研究进展[J].世界临床药物,2017,38(5):364-368.
- [9] 吴吉文,王玮,林寿榕.透明质酸及其相关蛋白在慢性肝病病程进展中的变化[J].检验医学与临床,2013,10(7):777-779.
- [10] 陈洁,程艳杰,王晶.血清IV型胶原测定在肝硬化诊断中的应用[J].大连医科大学学报,2002,24(2):142-143.
- [11] 王剑,庞国菊.同型半胱氨酸在肝硬化及肝癌患者中的诊断价值[J].哈尔滨医药,2008,28(5):8-9.
- [12] 单伟锋,周燕丰.肝硬化病人胰岛素抵抗的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2007,28(6):523-526.
- [13] 崔春吉,金永日,金幸,等.肝硬化病人血清A/G比值的变化及其意义[J].临床消化病杂志,2003,15(3):119-120.