

纳曲酮联合腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病合并胆汁淤积的临床研究

马 刚

第四军医大学唐都医院 传染科, 陕西 西安 710038

摘要: **目的** 探讨纳曲酮联合腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病合并胆汁淤积的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 3 月—2015 年 5 月第四军医大学唐都医院收治的酒精性肝病合并胆汁淤积患者 96 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组在基础治疗上静脉滴注注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸 1.0 g 加入到 5% 葡萄糖溶液 500 mL, 1 次/d, 6 周后改为口服丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片, 0.5 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服盐酸纳曲酮片, 25 mg/次, 1 次/d。两组均连续治疗 10 周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、血清胆红素 (SB)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、总胆汁酸 (TBA)、白蛋白 (Alb)、透明质酸酶 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PC-III)、IV 型胶原蛋白 (IV-C) 的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 77.1%、91.7%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 Alb 均显著升高、TBA、ALT、AST、TBIL、SB、GGT、HA、PC-III、IV-C、LN 均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 纳曲酮联合腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病合并胆汁淤积具有较好的临床疗效, 可改善患者肝功能和肝纤维化指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸纳曲酮片; 注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸; 丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片; 酒精性肝病; 胆汁淤积

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2015)10 - 1242 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.014

Clinical study on naltrexone combined with ademetonine in treatment of alcoholic liver disease complicated with cholestasis

MA Gang

Department of Infection, Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of naltrexone combined with ademetonine in treatment of alcoholic liver disease complicated with cholestasis. **Methods** Patients (96 cases) with alcoholic liver disease complicated with cholestasis in Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University from March 2014 to May 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. The patients in the control group were iv administered with Ademetonine 1,4-Butanedisulfonate for injection on the basis of foundation treatment, 1.0 g added into 5% glucose solution 500 mL, once daily. After 6 weeks, they were *po* administered with Ademetonine 1,4-butanedisulfonate Enteric-coated Tablets, 0.5 g/time, twice daily. The patients in treatment group were *po* administered with Naltrexone Hydrochloride Tablets, 25 mg/time, once daily. Two groups were treated for 10 weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of ALT, GGT, SB, AST, TBIL, TBA, Alb, HA, LN, PC-III, and IV-C in the two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 77.1% and 91.7%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Alb were significantly increased, TBA, ALT, AST, TBIL, SB, GGT, HA, PC-III, IV-C, and LN were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Naltrexone combined with ademetonine has curative effect in treatment of alcoholic liver disease complicated with cholestasis, and can improve liver function and liver fibrosis indexes, which has a certain clinical application value.

Key words: Naltrexone Hydrochloride Tablets; Ademetonine 1,4-Butanedisulfonate for injection; Ademetonine 1,4-butanedisulfonate Enteric-coated Tablets; alcoholic liver disease; cholestasis

收稿日期: 2015-08-12

作者简介: 马 刚 (1979—), 擅长于病毒性肝炎、肝硬化、流行性出血热、及发热待查疾病的诊疗。Tel: (029)84777777

酒精性肝病是指长期饮酒导致的肝脏损害病变,初期表现为脂肪肝,进一步发展为肝炎、酒精性肝硬化等,严重威胁人们的生命健康。酒精性肝病患者初期胆汁酸浓度异常,可能与肝脏摄取胆汁酸减少有关,也有研究认为与肝细胞膜酶活性改变有关,破坏胆汁正常分泌,导致胆汁淤积,在治疗中一般采取基础护肝、腺苷蛋氨酸和中医治疗等。相关统计显示,酒精性肝病发病率呈现逐渐上升的趋势,在治疗中一般通过戒酒和药物治疗达到治疗效果,治疗若是操之过急可能引起戒酒综合症。第四军医大学唐都医院采用纳曲酮联合腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病合并胆汁淤积取得很好的效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2014年3月—2015年5月第四军医大学唐都医院收治的酒精性肝病合并胆汁淤积患者96例,其中,男76例,女20例,年龄48~62岁,平均年龄(55.8±11.5)岁;包括38例脂肪肝,43例酒精性肝炎,15例肝硬化;患病时间1~8年,平均3.4年。所有患者均符合中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的诊断标准^[1]和胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2013中胆汁淤积诊断标准,患者均签署知情同意书。有长期大量饮用白酒史,每日饮酒量在80g以上,检测转氨酶升高,直接胆红素水平是正常人的5倍以上,排除肝内外梗阻患者、病毒性肝炎患者。

1.2 药物

盐酸纳曲酮片由北京华素制药股份有限公司生产,规格5mg/片,产品批号20120520;注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸由雅培制药有限公司生产,规格0.5g/支,产品批号20130511;丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片由雅培制药有限公司生产,规格0.5g/片,产品批号20120608。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各48例。其中,对照组男性37例,女性11例,平均年龄为(56.9±9.3)岁,20例脂肪肝,21例酒精性肝炎,7例肝硬化。治疗组男39例,女9例,平均年龄(55.4±12.7)岁,18例脂肪肝,22例酒精性肝炎,8例肝硬化。两组患者的性别组成、年龄、病情等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均采取基础护肝治疗,对照组在此基础上静脉滴注注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸1.0g加

入到5%葡萄糖溶液500mL,1次/d,6周后改为口服丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片,0.5g/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服盐酸纳曲酮片,25mg/次,1次/d。两组均连续治疗10周。

1.4 临床疗效判定标准^[2]

患者治疗效果采用显效、有效和无效评价。临床症状基本正常,肝功能指标正常为显效;患者经过治疗肝功能指标下降超过50%为有效;患者临床症状无明显改善为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

治疗前后抽取患者静脉血,采用生化分析仪(东芝TBA-4FR)检测肝功能和肝纤维化指标的变化,肝功能检测指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、血清胆红素(SB)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)、白蛋白(Alb);肝纤维化检测指标包括透明质酸酶(HA)、层黏连蛋白(LN)、III型前胶原(PC-III)、IV型胶原蛋白(IV-C)。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无恶心呕吐、胃肠不适、乏力、焦虑、头痛等不良反应发生。

1.7 统计学分析

应用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,血脂、肝功能指标和肝纤维化指标等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;临床疗效、不良反应发生率等计数资料用百分数表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效17例,有效20例,无效11例,总有效率为77.1%;治疗组显效20例,有效24例,无效4例,总有效率为91.7%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组患者Alb均显著升高、TBA、ALT、AST、TBIL、SB、GGT、HA、PC-III、IV-C、LN均显著降低,同组治疗前后差异均具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 不良反应

两组患者在治疗中均未出现恶心呕吐、胃肠不适、乏力、焦虑、头痛等不良反应。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	17	20	11	77.1
治疗	48	20	24	4	91.7*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	Alb/(g·L ⁻¹)	TBA/(μmol·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(U·L ⁻¹)	SB/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	38.5±5.4	99.85±26.37	82.53±22.6	84.69±24.0	73.5±15.2	96.7±45.2
	治疗后	39.6±8.1*	46.92±22.08*	54.62±11.8*	64.53±11.5*	34.9±7.6*	44.6±26.8*
治疗	治疗前	38.5±5.6	99.16±31.25	80.59±20.6	82.63±23.4	72.5±16.3	96.11±56.1
	治疗后	40.5±2.9*▲	16.37±5.29*▲	25.26±8.84*▲	33.78±11.6*▲	20.1±6.4*▲	18.2±11.0*▲

组别	观察时间	GGT/(U·L ⁻¹)	HA/(μg·L ⁻¹)	PC-III/(μg·L ⁻¹)	IV-C/(μg·L ⁻¹)	LN/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	216.3±17.6	235.4±56.9	245.7±56.7	183.4±40.9	269.4±52.8
	治疗后	77.1±26.8*	190.2±39.8*	172.5±45.8*	146.7±20.4*	192.8±46.7*
治疗	治疗前	215.0±15.2	236.1±56.4	248.5±53.7	182.9±38.5	271.5±56.8
	治疗后	29.5±21.5*▲	145.6±45.8*▲	133.3±30.5*▲	87.2±25.3*▲	134.5±23.5*▲

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

3 讨论

肝脏是酒精代谢的主要场所, 长期饮酒会极大加重肝脏负担, 导致肝损伤相对于其他类型脂肪肝, 酒精性肝病发展进程更快, 很容易形成肝癌, 严重威胁患者生命安全, 研究采用何种治疗方法对患者治疗有现实意义。

酒精性肝病多是在戒酒基础上采取药物治疗, 若是操之过急可能会引起戒酒综合症。在本组分析中主要分析纳曲酮联合腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病合并胆汁淤积的临床效果。在以往治疗酒精性肝病中, 不少研究采用腺苷蛋氨酸联合其他药物治疗^[3], 如纳曲酮、多烯磷脂酰胆碱等, 治疗效果明显。腺苷蛋氨酸是蛋氨酸与酰胺合成化合物, 能够参与到体内多种生化反应, 在胆汁淤积状态下, 采用腺苷蛋氨酸治疗能够通过转甲基作用改善细胞膜的流动性^[4], 从而达到治疗目的。也有研究认为腺苷蛋氨酸能够通过转硫基作用生成谷胱甘肽^[5], 进而达到分泌胆汁的效果。纳曲酮是阿片受体拮抗剂药物, 在使用中能够结合阿片受体, 减弱患者对阿片的依赖性, 常在戒毒治疗中使用。当前在酒精性肝病研究中, 普遍认为酒精能够作用于下丘脑弓状核^[6], 进而提高β内啡肽水平, 对γ-氨基丁酸产生抑制作

用, 导致多巴胺释放增加。纳曲酮能够通过抑制酒精引起的多巴胺释放, 达到消弱正性强化作用^[7], 也可以通过阻断阿片受体增加皮质醇水平, 减轻患者对酒的需求, 对患者的长期坚持治疗非常有利^[8]。

在本组分析中, 以肝功能为评价指标, 包括ALT、GGT、SB、AST、TBIL、TBA、Alb等指标, ALT和AST能够反应肝实质损害情况, TBIL、TBA、SB、ALP能够反应胆红素代谢和胆汁淤积情况, Alb主要反映肝脏合成功能变化, 通过腺苷蛋氨酸治疗相比较可以看出, 治疗前两组患者肝功能指标差异不明显, 经过治疗, 治疗组患者Alb均现在升高、TBA、ALT、AST、TBIL、SB、GGT均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义(P<0.05); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义(P<0.05), 说明采用纳曲酮联合腺苷蛋氨酸能够起到清除胆汁淤积, 效果要明显比单独使用腺苷蛋氨酸好, 提示使用纳曲酮联合腺苷蛋氨酸具有较强解毒效果, 能够促进胆红素的代谢。纳曲酮联合腺苷蛋氨酸能够起到协同作用, 参与体内多种重要生化代谢反应, 保护肝脏合成, 并有利于消化道吸收脂肪酸^[9], 研究结果表明治疗组患者临床治疗总有效率显著高于对

照组。肝纤维化指标检测对评价肝硬化发展有重要价值, IV-C 指标能够反应肝纤维化程度, LN 水平提高与患者食管静脉曲张密切相关, 血 HA 升高表明患者出现肝纤维化, PC-III 表示能够反应肝脏变形发展情况, 从结果中可以看出, 治疗前两组患者肝纤维化指标差异无统计学意义, 经过治疗, 治疗组患者肝纤维指标 HA、PC-III、IV-C、LN 显著低于对照组, 说明联合使用腺苷蛋氨酸和纳曲酮能够改善患者肝纤维化指标, 对治疗有重要价值。

综上所述, 纳曲酮联合腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病合并胆汁淤积具有较好的临床疗效, 可改善患者肝功能和肝纤维化指标, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊断标准 [J]. 中华肝病杂志, 2003, 11(1): 72-74.
 [2] 历有名, 范建高, 王炳元, 等. 酒精性肝病诊疗指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(3): 229-233.

[3] 温庆杰. 还原型谷胱甘肽联合丹参冻干粉针治疗酒精性肝病 33 例疗效观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(1): 41-42.
 [4] 黄晓红. 复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病 50 例 [J]. 中国药业, 2012, 21(15): 100-101.
 [5] 尹燕, 夏景香, 孙纬善. 腺苷蛋氨酸与纳曲酮联合治疗慢性酒精性肝病合并胆汁淤积 21 例疗效观察 [J]. 山东医药, 2008, 40(19): 48-49.
 [6] 杨赛花. 酒精对雌鼠血清泌乳素水平、垂体湿重及下丘脑氨基酸类神经递质的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
 [7] Dannon P N, Lowengrub KM, Musin E, Gonopolski Y, et al. Sustained-release bupropion versus naltrexone in the treatment of pathological gambling: a preliminary blind-rater study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, 25(6): 593-596.
 [8] 马培奇. 美 FDA 批准纳曲酮长效注射剂 Vivitrol 防治阿片类药物依赖症复发 [J]. 上海医药, 2011(6): 293-293.
 [9] 徐建强, 宁夔, 李洁, 等. 西酞普兰与西酞普兰联合纳曲酮治疗酒精依赖伴抑郁的对照研究 [J]. 中国现代医药杂志, 2013, 4(12): 36-38.