

水飞蓟宾联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性胆管炎的疗效观察

曹世堂¹, 黄敏杰², 刘克祥³, 冯子坛⁴, 杨立宇^{5*}

1 中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部 消化内科, 河北 石家庄 050800

2 中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部 感染科, 河北 石家庄 050800

3 中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部 神经内科, 河北 石家庄 050800

4 中国人民解放军白求恩国际和平医院 消化内科, 河北 石家庄 050082

5 中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部 医务处, 河北 石家庄 050800

摘要: **目的** 探讨水飞蓟宾联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性胆管炎的临床疗效。**方法** 选取中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部 2010 年 3 月—2016 年 6 月收治的原发性胆汁性胆管炎患者 121 例, 随机分成对照组 (60 例) 和治疗组 (61 例)。对照组患者口服丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片, 2 片/次, 2 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服水飞蓟宾葡甲胺片, 2 片/次, 3 次/d。所有患者均经过 4 周规律治疗。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肝功能指标、主要症状积分和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组的总有效率为 81.67%, 显著低于治疗组的 96.72%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸转氨酶 (AST) 以及总胆红素 (TBIL) 水平均显著性降低, 白球比 (A/G) 显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者各指标均明显优于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的主要症状乏力、皮肤瘙痒、纳差、肝区不适以及黄疸积分均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者主要症状积分降低的更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 水飞蓟宾联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性胆管炎具有较好的临床疗效, 且安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 水飞蓟宾葡甲胺片; 丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片; 原发性胆汁性胆管炎; 肝功能指标; 主要症状积分; 不良反应
中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)10-1913-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.022

Clinical observation of silybin combined with ademetionine 1,4-butanedisulfonate in treatment of primary biliary cirrhosis

CAO Shi-tang¹, HUANG Min-jie², LIU Ke-xiang³, FENG Zi-tan⁴, YANG Li-yu⁵

1. Department of Gastroenterology, the 256 Clinical Department of Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050800, China

2. Department of Infection, the 256 Clinical Department of Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050800, China

3. Department of Neurology, the 256 Clinical Department of Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050800, China

4. Department of Gastroenterology, the 256 Clinical Department of Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050082, China

5. The Medical Service Division, the 256 Clinical Department of Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050800, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of silybin combined with ademetionine 1,4-butanedisulfonate in treatment of primary biliary cirrhosis. **Methods** Patients (121 cases) with primary biliary cirrhosis in the 256 Clinical Department of Bethune International Peace Hospital of PLA from March 2010 to June 2016 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (61 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Ademetionine 1,4-Butanedisulfonate Enteric-coated Tablets,

收稿日期: 2017-06-19

作者简介: 曹世堂 (1959—), 本科, 副主任医师, 研究方向为消化内科疾病及胃肠镜检查诊治。Tel: 13231179258 E-mail: 33108469@qq.com

*通信作者 杨立宇 (1972—), 本科, 主任医师, 研究方向是医院管理。Tel: 18033826166 E-mail: 419144907@qq.com

2 tablets/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Silybin Meglumine Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function indexes, the main symptom scores and adverse events in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.67%, which was significantly lower than 96.72% in the treatment group, and the difference was statistically significant between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ALT, AST, and TBIL level in two groups was significantly decreased, but A/G was significantly increased ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the weakness, skin itch, anorexia, hepatic discomfort and jaundice scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the main symptom scores in the treatment group decreased more obviously than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Silybin combined with ademetonine 1,4-butanedisulfonate has good clinical efficacy in treatment of primary biliary cirrhosis, with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Silybin Meglumine Tablets; Ademetonine 1,4-Butanedisulfonate Enteric-coated Tablets; primary biliary cirrhosis; liver function indexes; main symptom scores

原发性胆汁性胆管炎是消化内科常见的病症,在中年女性中的发病率较高,是一种特异性自身免疫性肝病^[1]。其主要临床特征为乏力、皮肤瘙痒、纳差、肝区不适以及黄疸等,病情呈隐匿性发展,早期不易发现,该病患者往往会伴随一些其他类自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎等^[2]。丁二磺酸腺苷蛋氨酸是人体内普遍存在的一种生理活性物质,具有促进胆汁酸分泌、保护肝脏细胞并改善患者肝功能的药理作用,临床上作为原发性胆汁性胆管炎治疗的首选药物^[3]。水飞蓟宾是一种从乳蓟中提取分离的一种抗氧化剂,具有稳定肝细胞完整性、促进肝功能恢复的药理作用^[4]。本文探讨了水飞蓟宾联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性胆管炎的临床疗效,为临床上治疗原发性胆汁性胆管炎提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部消化内科 2010 年 3 月—2016 年 6 月收治的 121 例原发性胆汁性胆管炎患者作为研究对象,所有入选患者均符合《原发性胆汁性肝硬化诊断和治疗共识(2015)》中对原发性胆汁性胆管炎的诊断标准^[5],且患者及其家属均自愿签署知情同意书。其中男 23 例,女 98 例,年龄 31~65 岁,平均年龄(46.82 ± 7.93)岁。

排除标准:(1)患者属于其他类型的肝硬化;(2)患者合并有严重肝肾功能不全;(3)患者及家属不愿配合研究。

1.2 药物

丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片由浙江海正药业股

份有限公司生产,规格 0.5 g/片(以 $C_{15}H_{23}N_6O_5S^+$ 计),产品批号 20100117、20120215、20140113、20151017;水飞蓟宾葡甲胺片由湖南千金协力药业有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 20100117、20120215、20140113、20140805。

1.3 分组及治疗方法

将 121 例患者分成对照组(60 例)和治疗组(61 例),其中对照组男 10 例,女 50 例,年龄 32~64 岁,平均年龄(46.50 ± 7.89)岁。治疗组男 13 例,女 48 例,年龄 32~65 岁,平均年龄(47.14 ± 7.62)岁。两组患者在性别、年龄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,2 次/d;治疗组患者在对照组基础上口服水飞蓟宾葡甲胺片,2 片/次,3 次/d。所有患者均经过 4 周规律治疗。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:患者临床症状完全消失,同时肝功能等生化指标均恢复正常;有效:患者临床症状明显改善,同时肝功能等生化指标均明显改善;无效:患者临床症状未消失或者无改善,同时肝功能等生化指标无显著改善或者较治疗前加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用 PUZS-300 系列全自动生化分析仪(北京普朗新技术有限公司)检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)、白球比(A/G)以及总胆红素(TBIL)。根据吴颖等^[7]《熊去氧胆酸联合扶正化瘀胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察》中内容自拟主要症状积分:采用观察患者乏力、

皮肤瘙痒、纳差、肝区不适以及黄疸等主要临床症状的程度,分成无、轻度、中度、重度4个等级,分别标注0、2、4、6分,统计患者的总分值并进行比较。

1.6 不良反应

对两组患者在治疗期间发生的不良反应情况进行比较。

1.7 统计学方法

所有数据均采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者显效28例,有效21例,无效11例,总有效率为81.67%;治疗组患者显效34例,有效25例,无效2例,总有效率为96.72%,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 两组肝功能指标比较

治疗后,两组患者ALT、AST以及TBIL水平均显著降低,A/G水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者治疗后各指标均明显优于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组主要症状积分比较

治疗后,两组患者乏力、皮肤瘙痒、纳差、肝区不适以及黄疸积分均明显降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者主要症状积分降低的更明显,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间对照组出现恶心呕吐患者2例,便秘增多患者1例,皮疹1例,不良事件发生率为6.67%;治疗组恶心呕吐患者1例,失眠多梦患者1例,皮疹1例,不良反应发生率为4.92%,两组之间比较差异无统计学意义,见表4。

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	60	28	21	11	81.67
治疗	61	34	25	2	96.72*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	A/G	TBIL/(μmol·L ⁻¹)
对照	60	治疗前	175.94 ± 84.67	257.85 ± 95.77	1.19 ± 0.48	148.19 ± 55.17
		治疗后	76.45 ± 24.83*	88.69 ± 26.17*	1.48 ± 0.57*	38.93 ± 15.72*
治疗	61	治疗前	176.54 ± 84.31	258.34 ± 96.17	1.24 ± 0.51	147.63 ± 54.52
		治疗后	48.63 ± 17.42*▲	64.53 ± 21.47*▲	1.73 ± 0.64*▲	24.68 ± 11.32*▲

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 两组主要症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on main symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	乏力积分/分	皮肤瘙痒积分/分	纳差积分/分	肝区不适积分/分	黄疸积分/分
对照	60	治疗前	4.61 ± 1.02	4.01 ± 0.92	4.33 ± 0.84	3.82 ± 0.79	4.53 ± 1.86
		治疗后	2.29 ± 0.98*	2.17 ± 0.62*	1.83 ± 0.31*	2.64 ± 0.59*	2.68 ± 0.52*
治疗	61	治疗前	4.58 ± 1.03	3.98 ± 0.89	4.36 ± 0.86	3.77 ± 0.82	4.62 ± 1.91
		治疗后	1.35 ± 0.67*▲	1.20 ± 0.54*▲	0.89 ± 0.26*▲	1.15 ± 0.24*▲	1.23 ± 0.38*▲

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4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse events between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	失眠多梦/例	便次增多/例	皮疹/例	发生率/%
对照	60	2	0	1	1	6.67
治疗	61	1	1	0	1	4.92

3 讨论

原发性胆汁性胆管炎是一种以胆汁淤积为表现的进行性自身免疫性疾病,随着疾病的进展,患者肝内小胆管遭受破坏,进而引起肝脏纤维化,甚至导致肝功能的衰竭而死亡,严重影响着患者的生活质量和生命安全^[8]。原发性胆汁性胆管炎发病机制并不明确,其发病与多种因素有关,近年来研究发现其发病机制可能与自身免疫性有关^[9]。

丁二磺酸腺苷蛋氨酸是国内临床上首选用于原发性胆汁性胆管炎治疗的药物。大量研究表明,丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性胆管炎能够促进胆汁转运出肝脏,同时还能够显著改善患者的临床症状以及肝功能生化指标^[10]。丁二磺酸腺苷蛋氨酸被机体吸收后可与甘氨酸结合,随着肝肠循环进入胆汁,激活 HM-GcoA 还原酶的活性,进而促进胆汁酸的分泌,减少胆汁在肝脏内的淤积^[11]。水飞蓟宾本身就是一种抗氧化剂,能够抗自由基,清除活性氧并具有稳定肝脏细胞膜的作用,同时通过对氧自由基的清理来避免肝脏细胞的毒性作用^[12]。另外,水飞蓟宾还能够刺激肝脏细胞蛋白质的合成,对已损伤的肝细胞进行修复,具有一定的逆肝纤维化的作用^[13]。

本研究结果显示,使用丁二磺酸腺苷蛋氨酸单独治疗的对照组临床总有效率为 81.67%,显著低于使用水飞蓟宾联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸进行治疗的治疗组患者(96.72%);同时治疗后治疗组 ALT、AST、A/G 以及 TBIL 等肝功能指标改善方面均明显要优于对照组患者,由此可以表明水飞蓟宾与丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合治疗原发性胆汁性胆管炎能够起到协同增效的作用,明显改善患者肝功能状态。治疗组患者在主要临床症状乏力、皮肤瘙痒、纳差、肝区不适以及黄疸积分也明显优于单独治疗的对照组患者,这也就说明水飞蓟宾能够显著改善原发性胆汁性胆管炎患者的临床症状,减轻患者的痛苦。

综上所述,本研究认为水飞蓟宾联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性胆管炎的具有较好的临床疗效,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 姚定康. 原发性胆汁性肝硬化的诊治现状 [J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2014, 4(5): 199-202.
- [2] 王吉耀, 蒋 炜, 高 虹, 等. 原发性胆汁性肝硬化的临床及病理学特征 [J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 334-337.
- [3] 艾迎春, 李 红, 石 磊. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗慢性肝病相关性研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2011, 34(3): 64.
- [4] 孙铁民, 李 锐. 水飞蓟素药理研究进展 [J]. 中草药, 2000, 31(3): 229-231, 附 2.
- [5] 陈成伟, 成 军, 窦晓光, 等. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015) [J]. 中华传染病杂志, 2016, 20(7): 960-968.
- [6] 张育轩. 肝硬化临床诊断, 中西辨证和疗效评定标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4): 237-238.
- [7] 吴 颖, 姚定康, 朱 樑, 等. 熊去氧胆酸联合扶正化瘀胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11): 1477-1482.
- [8] 杜慧慧, 张 玮. 原发性胆汁性肝硬化发病机制 [J]. 肝脏, 2012, 17(1): 50-53.
- [9] 卢芳汀, 廉哲雄. 原发性胆汁性肝硬化发病机制研究的应用前景 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(2): 153-156.
- [10] 田立岩, 吉 军. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效分析 [J]. 四川医学, 2013, 34(6): 882-883.
- [11] 谢敬东, 赵钢德, 谢 青, 等. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积性肝炎的临床疗效 [J]. 肝脏, 2013, 18(8): 550-552.
- [12] 王小记, 郎美琦. 水飞蓟宾的作用机制及临床应用 [J]. 山西中医, 2014, 30(7): 58-59.
- [13] 宋维芳, 许瑞龄, 王登妮, 等. 水飞蓟宾对大鼠实验性肝纤维化发生发展作用机制的研究 [J]. 山西医科大学学报, 2009, 40(5): 423-426.