

甘草甜素片联合腺苷蛋氨酸治疗肝内胆汁淤积性肝炎的疗效观察

邱婷, 金燕*

陕西省人民医院 消化内科, 陕西 西安 710068

摘要: **目的** 探讨甘草甜素片联合注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗肝内胆汁淤积性肝炎的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2017年1月陕西省人民医院收治的肝内胆汁淤积性肝炎患者64例作为研究对象,所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各32例。对照组静脉滴注注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸,1.0 g加入到15%葡萄糖溶液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上口服甘草甜素片,150 mg/次,2次/d。两组患者均连续治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组的症状改善和肝功能情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为78.1%、96.9%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组乏力、恶心呕吐、腹胀、灰白便、皮肤瘙痒的比例均明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清总胆红素(TBIL)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆汁酸(TBA)水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 甘草甜素片联合注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗肝内胆汁淤积性肝炎具有较好的临床疗效,可改善临床症状和肝功能指标,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 甘草甜素片;注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸;肝内胆汁淤积性肝炎;临床症状;肝功能

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2161-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.025

Clinical observation of Glycyrrhizin Tablets combined with ademetonine in treatment of intrahepatic cholestasis hepatitis

QIU Ting, JIN Yan

Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Glycyrrhizin Tablets combined with Ademetonine 1,4-Butanedisulfonate for injection in treatment of intrahepatic cholestasis hepatitis. **Methods** Patients (64 cases) with intrahepatic cholestasis hepatitis in Shaanxi Provincial People's Hospital from January 2015 to January 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 32 cases. Patients in the control group were iv administered with Ademetonine 1,4-Butanedisulfonate for injection, 1.0 g added into 15% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Glycyrrhizin Tablets on the basis of the control group, 150 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and symptom improvement and liver function in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.1% and 96.9%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the proportion of fatigue, nausea, vomiting, abdominal distension, gray stools, and skin itch in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, TBIL, γ -GT, ALP, and TBA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Glycyrrhizin Tablets combined with Ademetonine 1,4-Butanedisulfonate for injection has clinical curative effect in treatment of intrahepatic cholestasis hepatitis, can improve clinical symptom and liver function, which has

收稿日期: 2017-08-23

作者简介: 邱婷(1982—),女,硕士,主治医师,研究方向为病毒性肝炎的抗病毒治疗。Tel: 13572568351 E-mail: liuxit1556@163.com

*通信作者 金燕(1980—),女,浙江义乌人,博士,主治医师,研究方向:乙肝病毒母婴垂直传播。E-mail: 408613204@qq.com

a certain clinical application value.

Key words: Glycyrrhizin Tablets; Ademetionine 1,4-Butanedisulfonate for injection; intrahepatic cholestasis hepatitis; clinical symptom; liver function

肝内胆汁淤积性肝炎是由多种原因引起肝细胞和(或)毛细胆管胆汁分泌障碍,导致部分或完全性胆汁流阻滞为特征的综合征^[1]。引起肝内胆汁淤积性肝炎的原因较多,主要包括感染病毒、药物损伤、自身免疫性疾病、乙醇中毒、肿瘤和遗传等。改善肝脏功能、缓解症状和延缓疾病进展是肝内胆汁淤积性肝炎的治疗目标。治疗方法包括药物治疗、非生物型人工肝方法治疗、肝移植等。腺苷蛋氨酸在人体的组织和体液中广泛存在,对于肝细胞再生、分化以及调节肝细胞对于各种损伤的敏感程度均起着重要作用,在临床上对肝内胆汁淤积性肝炎有较好的治疗作用^[2]。甘草甜素又称甘草酸,可抑制过敏坏死反应、抗过敏,还能与磷脂酶 A2 直接结合,阻碍酶的磷酸化,通过抑制局部过敏坏死反应起到抗过敏作用,加强皮质激素的应激反应^[3]。因此,本研究选取陕西省人民医院收治的 64 例肝内胆汁淤积性肝炎患者采用甘草甜素片联合注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗,取得了较为满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月陕西省人民医院收治的肝内胆汁淤积性肝炎患者 64 例作为研究对象。其中男 43 例,女 21 例;年龄 16~74 岁,平均(46.7±5.1)岁;病程 7~35 个月,平均(21.1±3.2)月;其中肝内胆汁淤积性戊型肝炎 15 例,肝内胆汁淤积性乙型肝炎 21 例,肝内胆汁淤积性丙型肝炎 13 例,肝内胆汁淤积性酒精性肝炎 15 例。

所有患者均符合中华医学会传染病与寄生虫病学分会和中华医学会肝病学会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》中规定的有关病毒性肝炎的临床诊断标准^[4]:血清碱性磷酸酶(ALP)水平大于正常值上限(ULN)的 1.5 倍,且血清 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)高于 ULN 的 3 倍。

排除标准:安装心脏起搏器的患者;无法正确理解评分内容患者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 32 例。对照组男 22 例,女 10 例;年龄 17~70 岁,平均年龄(43.3±5.2)岁;病程 7~34 个月,平均病

程(21.7±4.2)个月;其中肝内胆汁淤积性戊型肝炎 8 例,肝内胆汁淤积性乙型肝炎 11 例,肝内胆汁淤积性丙型肝炎 6 例,肝内胆汁淤积性酒精性肝炎 7 例。治疗组男 21 例,女 11 例;年龄 16~74 岁,平均年龄(42.5±4.3)岁;病程 7~35 个月,平均病程(20.8±3.3)个月;肝内胆汁淤积性戊型肝炎 7 例,肝内胆汁淤积性乙型肝炎 10 例,肝内胆汁淤积性丙型肝炎 7 例,肝内胆汁淤积性酒精性肝炎 8 例。两组患者一般资料比较无差异,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(上海雅培制药有限公司分包装,规格 0.5 g/支,产品批号 160109),1.0 g 加入到 15%葡萄糖溶液 250 mL 中,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服甘草甜素片(广州迈特兴华制药有限公司生产,规格 150 mg/片,产品批号 160311),150 mg/次,2 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。

1.3 临床疗效评定标准^[5]

显效:临床症状完全消失,治疗后患者皮肤瘙痒、灰白大便完全消失,肝功能完全恢复正常;有效:临床症状得到缓解,患者皮肤瘙痒、灰白大便现象减轻,肝功能好转了 1/2 以上;无效:临床症状无好转甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

观察患者治疗前后乏力、恶心呕吐、腹胀、灰白便、皮肤瘙痒等临床症状改善情况。

取患者血清或血浆,在 2~8 °C 保存,保证 3 d 内测定。使用 Abbott Aeroset 全自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清总胆红素(TBIL)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆汁酸(TBA)水平,所有试剂盒均由四川迈克科技有限责任公司提供。

1.5 不良反应观察

治疗前后检测患者血常规、凝血功能和肝胆彩超,并观察两组患者的药物不良反应发生情况和体征变化情况。

1.6 统计学方法

对所得数据采用 SPSS 15.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料采用 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 8 例, 总有效率为 78.1%; 治疗组显效 22 例, 有效 9 例, 总有效率为 96.9%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状改善情况比较

治疗后, 两组乏力、恶心呕吐、腹胀、灰白便、皮肤瘙痒的比例均明显下降, 同组治疗前后比较差

异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝功能比较

治疗后, 两组 ALT、TBIL、 γ -GT、ALP、TBA 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 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 efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	32	17	8	7	78.1
治疗	32	22	9	1	96.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善比较 ($n = 32$)

Table 2 Comparison on symptom improvement between two groups ($n = 32$)

组别	观察时间	乏力		恶心呕吐		腹胀		灰白便		皮肤瘙痒	
		n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
对照	治疗前	30	93.8	27	84.4	25	78.1	15	46.9	22	68.8
	治疗后	10	31.3*	3	9.4*	4	12.5*	3	9.4*	6	18.8*
治疗	治疗前	29	90.6	27	84.4	26	81.3	15	46.9	23	71.9
	治疗后	4	12.5*▲	0	0.0*▲	1	3.1*▲	1	3.1*▲	2	6.2*▲

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 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 32$)

Table 3 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 32$)

组别	观察时间	ALT/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TBIL/($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	γ -GT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALP/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	TBA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	166.1 $\pm$ 32.3	283.6 $\pm$ 121.1	188.7 $\pm$ 80.1	261.5 $\pm$ 111.3	151.9 $\pm$ 78.1
	治疗后	67.4 $\pm$ 36.6*	83.7 $\pm$ 21.1*	103.2 $\pm$ 40.2*	103.9 $\pm$ 40.1*	86.5 $\pm$ 33.1*
治疗	治疗前	163.2 $\pm$ 41.2	281.3 $\pm$ 110.1	191.6 $\pm$ 80.1	251.7 $\pm$ 112.1	158.0 $\pm$ 71.3
	治疗后	43.2 $\pm$ 40.2*▲	55.5 $\pm$ 20.1*▲	70.9 $\pm$ 0.2*▲	70.4 $\pm$ 20.1*▲	60.4 $\pm$ 22.1*▲

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 两组不良反应比较

治疗过程中, 治疗组和对照组中均无胃部不适、疼痛等不良反应, 两组不良反应情况比较无显著性差异。

3 讨论

甘草甜素片可以对患者局部的过敏坏死反应进

行抑制, 也可以有抗过敏作用, 可以对皮质激素抑制应激反应的作用加强, 拮抗激素的胸腺萎缩等作用, 不影响激素的渗出作用^[6]。甘草甜素还能够与磷脂酶 A2 直接结合, 磷脂酶 A2 是花生四烯酸在代谢过程中的启动酶, 甘草甜素可以与脂氧合酶结合, 阻碍酶的磷酸化。腺苷蛋氨酸作为人体中的生理的

活性物质,存在于所有组织、体液中,S-腺苷蛋氨酸是甲基的供体并且作为硫化化合物前体来参与多种生化反应^[7]。S-腺苷蛋氨酸可以使得肝脏中的质膜磷脂进行甲基化,肝细胞膜可以通过其来调节流动性。巯基反应后可合成硫化产物,对肝内物质进行解毒。S-腺苷蛋氨酸在体内有缺乏的时候,限制了肝内的转甲基作用,降低甲基化后减弱了膜流动性,Na/K-ATP 酶泵功能随之下降,导致肝细胞内胆汁的淤积和缺少 S-腺苷蛋氨酸^[8-9]。肝内受限的转甲基作用会导致肝内牛磺酸、半胱氨酸等减少,降低肝内胆汁酸聚积等功能,肝细胞受到损伤。通过外源性的 S-腺苷蛋氨酸来对体内进行补充,可以对肝细胞的功能缓解。临床上发现,S-腺苷蛋氨酸可以改善瘙痒等症状,调节患者血中的转氨酶、胆酸浓度^[10]。

本研究中,治疗组临床疗效明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组 TBIL、 γ -GT、ALP 及 TBA 下降程度高于对照组($P<0.05$);其皮肤瘙痒和灰白便的改善也优于对照组($P<0.05$);治疗组以及对照组患者均无不良反应现象出现。

综上所述,甘草甜素片联合注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗肝内胆汁淤积性肝炎具有较好的临床疗效,可改善临床症状和肝功能指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 蔡丽君,许红梅.肝内胆汁淤积性肝炎的治疗进展[J].中国医药指南:学术版,2008,6(12):39-41.
- [2] 卿松,赵志海,赵平,等.S-腺苷蛋氨酸治疗急性胆汁淤积性肝炎的疗效[J].中国肝病杂志:电子版,2011,3(1):31-34.
- [3] 王秀峰,单风平.甘草甜素抗炎及抗肿瘤机制研究进展[J].微生物学杂志,2013,33(4):88-92.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,中华医学会肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华内科杂志,2001,40(1):62-68.
- [5] 于乐成,万谟彬,陈成伟.美国肝病学会肝炎实践指南(2007年)精要[J].肝脏,2007,12(s1):58-77..
- [6] 赵雨坤,李立,刘学,等.基于系统药理学探索甘草有效成分甘草甜素的药理作用机制[J].中国中药杂志,2016,41(10):1916-1920.
- [7] 孙丽慧,张国海,李明刚,等.S-腺苷蛋氨酸对微生物次生代谢产物的调控作用与机制研究进展[J].食品与发酵工业,2013,39(2):128-134.
- [8] 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.
- [9] 孙丽娜,周东方,周俊英.腺苷蛋氨酸预防酒精性肝病及其作用机制探讨[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2012,21(3):224-229.
- [10] 周晋航,陈先祥,吴黎明,等.腺苷蛋氨酸对过度激活的 Rho-ROCK 通路介导的糖尿病肝损伤的改善作用[J].医学综述,2016,22(20):4090-4093.