

[16] JONSSON R, THEANDER E, SJÖSTRÖM B, et al. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome[J]. JAMA, 2013, 310(1):1854-1855.

(收稿日期:2019-02-24 修回日期:2019-06-04)

• 短篇论著 •

易善复联合痰热清治疗药物性胆汁淤积性肝病疗效及对肝功能的影响

石振东, 赵凤娥

(辽宁省健康产业集团铁煤总医院内科综合科, 辽宁铁岭 112700)

摘要:目的 探讨多烯磷脂酰胆碱胶囊(易善复)联合痰热清治疗药物性胆汁淤积性肝病的临床疗效及对肝功能的影响。方法 选择该院 2014 年 2 月至 2017 年 8 月收治的 112 例药物性胆汁淤积性肝病患者,按随机数字表法分为对照组与观察组,每组各 56 例。对照组给予易善复联合熊去氧胆酸胶囊口服治疗,观察组给予易善复口服联合痰热清注射液静脉滴注治疗。两组疗程均为 4 周。比较两组的临床疗效、肝功能指标和不良反应情况。结果 治疗后 4 周,观察组总有效率为 98.2%,明显高于对照组的 85.7%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组各项肝功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 4 周,两组肝功能指标较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组、观察组不良反应发生率分别为 8.9%、10.7%,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 易善复联合痰热清治疗药物性胆汁淤积性肝病的临床疗效、肝功能指标均显著优于易善复联合熊去氧胆酸口服,并且不良反应相近。

关键词:多烯磷脂酰胆碱; 痰热清注射液; 肝病; 疗效; 肝功能
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.19.028 **中图法分类号:**R575.1;R575.5
文章编号:1673-4130(2019)19-2415-03 **文献标识码:**B

药物性胆汁淤积性肝病(DICLD)是指由各种药物及其代谢产物引起胆汁形成、分泌和(或)排泄异常,进而导致肝损伤的一组疾病,约占全部药物性肝病的 20%~25%^[1-2]。DICLD 一旦确诊,宜立即停用和避免再次使用引起肝损伤的药物,并使用熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱、S-腺苷蛋氨酸、还原型谷胱甘肽等保肝药物进行治疗,目前主张同时应用两种保肝药物^[3]。DICLD 患者一般于停药 3 个月至 3 年恢复正常,但少数患者可进展为胆汁淤积性肝硬化^[4]。痰热清注射液含有熊胆粉、黄芩等成分,具有确切的退黄、降酶、保肝等药理作用^[5-7]。本研究应用多烯磷脂酰胆碱胶囊(易善复)联合痰热清注射液治疗 DICLD 取得理想疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 2 月至 2017 年 8 月本院收治的 112 例 DICLD 患者为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 56 例。对照组男 35 例,女 21 例;年龄 38~75 岁,平均年龄为(52.5±5.9)岁;病程 7~58 d,平均病程(12.9±3.6) d。观察组中男 38 例,女 18 例;年龄 36~76 岁,平均年龄为(52.8±5.8)岁;病程 5~63 d,平均病程(13.1±3.5) d。两组患者的年龄、性别、病程和病情严重程度等一般情况比较,差异无统计学意义($P>$

0.05),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有患者均自愿入组并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合 DICLD 诊断标准的患者^[2];(2)肝功能 Child-pugh 改良分级法评分低于 6 分的患者;(3)近期无护肝药、利胆药及糖皮质激素应用史的患者;(4)临床资料完整的患者。排除标准:(1)合并病毒性肝炎、其他感染导致的肝损伤、酒精性肝病、脂肪性肝病、自身免疫性肝炎或胆管炎、遗传性肝病、胆道梗阻等疾病;(2)严重心、肺、肾功能不全的患者;(3)妊娠期和哺乳期妇女;(4)精神疾病或治疗依从性差的患者;(5)对本研究所应用药物过敏的患者。

1.3 治疗方法 两组患者均停用导致肝损伤的药物。对照组给予多烯磷脂酰胆碱胶囊(商品名:易善复,赛诺菲安万特北京制药有限公司,国药准字 H20059010)456 mg 口服,3 次/d,熊去氧胆酸胶囊(德国 Dr Falk Pharma GmbH 公司,批准文号: H20100502)250 mg 口服,3 次/d。观察组给予痰热清注射液(上海凯宝药业股份有限公司,国药准字 Z20030054)40 mL 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,1 次/d,多烯磷脂酰胆碱胶囊用法、用量同对照组。两组疗程均为 4 周。

1.4 观察指标 密切观察并记录两组患者治疗前后

的病情变化,包括临床症状、体征变化及肝功能检测结果。所有患者均于治疗前、治疗后 2 周和 4 周进行肝功能检测,清晨空腹状态下采集肘静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后,分离血清,保存于 4 ℃ 冰箱中,3 h 内完成检测。肝功能检测应用上海蓝怡科技有限公司提供的肝功能检测试剂盒(批号:R809BKB,有效期:4 年),南昌普朗医疗设备有限公司提供的 PUZS-300 全自动生化分析仪,采用酶联免疫法检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA),采用国际临床化学与检验医学联合会(IFCC)推荐方法检测 γ -谷氨酰氨基转移酶(γ -GT),严格按照试剂盒说明书操作测定。治疗期间注意观察有无药物不良反应发生,若因不良反应而退出研究者,不作疗效分析,但归入不良反应统计中。

1.5 疗效判定标准 参照《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识:2015 年更新》^[2] 和《内科学》^[8] 制定。显效:临床症状、体征消失或显著好转,各项肝功能检测指标均恢复正常;有效:临床症状、体征好转,肝功能检测指标下降 50% 以上;无效:临床症状、体征及肝功能检测指标无明显改善,甚至病情加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times$ 100%。

1.6 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;

计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效比较 治疗后 4 周,观察组患者总有效率为 98.2%,明显高于对照组的 85.7% 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组显效率为 58.9%,亦显著高于对照组的 41.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 肝功能比较 两组治疗前血清 ALT、ALP、 γ -GT、TBIL、TBA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗 4 周后,上述肝功能检测指标均明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组肝功能指标显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	<i>n</i>	显效	好转	无效	总有效率
		[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]	(%)
对照组	56	23(41.1)	25(44.6)	8(14.3)	85.7
观察组	56	33(58.9)*	22(39.3)	1(1.8)*	98.2*
χ^2		5.625	2.638	1.893	3.012
<i>P</i>		<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 2 两组患者肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)		ALP(U/L)		γ -GT(U/L)		TBIL(μ mol/L)		TBA(mmol/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
对照组	56	109.3 $\pm$ 6.4	70.6 $\pm$ 4.3 [#]	319.3 $\pm$ 30.8	165.9 $\pm$ 18.3 [#]	308.6 $\pm$ 75.3	82.5 $\pm$ 6.9 [#]	226.5 $\pm$ 76.3	36.8 $\pm$ 5.9 [#]	96.5 $\pm$ 8.6	20.1 $\pm$ 2.3 [#]
观察组	56	110.4 $\pm$ 7.1	50.5 $\pm$ 3.6 ^{#*}	320.5 $\pm$ 31.6	110.8 $\pm$ 17.6 ^{#*}	309.1 $\pm$ 76.1	58.8 $\pm$ 5.9 ^{#*}	227.9 $\pm$ 76.8	25.9 $\pm$ 4.2 ^{#*}	96.9 $\pm$ 8.5	10.2 $\pm$ 1.7 ^{#*}
<i>t</i>		0.006	2.235	0.019	4.685	0.021	3.829	0.052	3.635	0.031	2.018
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 不良反应比较 对照组出现恶心、便秘各 2 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 8.9%(5/56),观察组出现便秘 3 例,恶心 2 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 10.7%(6/56)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.004, P > 0.05$)。

3 讨 论

DICLD 是药物性肝病的常见临床类型之一,具有病程长、治疗困难、预后相对较好等特征。目前认为,DICLD 的发生与药物及其代谢产物引起肝窦底侧膜的摄取障碍、肝细胞分泌胆汁功能破坏和毛细胆管膜上转运器的功能障碍有关^[4]。DICLD 临床与实验室表现主要为黄疸和瘙痒,可伴有发热、上腹痛、右上腹压痛及肝大,伴血清 ALT 轻度增高,而 ALP、胆红素明显增高,ALT/ALP $\leq$ 2,亦可出现 γ -GT、TBA 增高,而抗线粒体抗体阴性^[4]。临床上确诊 DICLD 后,

宜立即停用和防止重新应用引起肝损伤的药物,并进行积极的药物治疗。目前多部指南和共识推荐易善复、S-腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、糖皮质激素和硫唑嘌呤等免疫抑制剂可以用于 DICLD 的治疗^[2,9]。

易善复在化学结构上与人体内源性磷脂相同,口服给药后 90% 以上在小肠吸收,其中 50% 在肠黏膜即刻酰化为多聚不饱和磷脂酰胆碱,后者通过淋巴系统进入血液,主要与高密度脂蛋白结合到达肝脏,并以完整的分子形式与肝细胞膜及细胞器膜相结合^[9]。本药主要具有以下生理功能^[9-10]:(1)通过直接影响膜结构使受损的肝功能和酶活力恢复正常;(2)调节肝脏的能量平衡;(3)促进肝组织再生;(4)将中性脂肪和胆固醇转化成容易代谢的形式;(5)这些磷脂尚可分泌入胆汁,具有稳定胆汁的作用。由此,本药适用于 DICLD 的治疗。

正常生理状态下,熊去氧胆酸在人体胆汁的组成成分中占很少一部分。本药口服后,可迅速在空肠和回肠前部被动转运吸收,在回肠末段通过主动转运吸收,两种途径最终可使 60%~80% 的药物被吸收,随后,基本所有的胆汁酸均在肝脏中与甘氨酸及牛磺酸相结合,最后随胆汁一同分泌^[11]。目前认为,本药治疗 DICLD 主要是基于通过亲水性的、有细胞保护作用和无细胞毒性的原型药物来相对地替代亲脂性、去污剂样的毒性胆汁酸,以及促进肝细胞的分泌作用和免疫调节来完成的^[2,11]。

DICLD 在中医学归属为“黄疸”范畴,历代中医对本病的病因、病机认识基本一致,即湿热郁阻、脾胃气机升降失常,兼有气滞血瘀,清热解毒、利胆退黄、活血通下是本病的主要治则^[12]。痰热清注射液是采用先进的中药指纹图谱监控技术精制而成的中药注射剂,其制药原料包括黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花和连翘。方中君药黄芩能清热燥湿、泻火解毒,臣药熊胆粉能清热解毒、利胆保肝,山羊角有平肝息风、清热解毒的功效,佐药金银花亦有疏散风热、清热解毒的功效,连翘为使药,有清热宣透作用,可引诸药入肺经,全方共奏清热凉血、泻火解毒和利胆退黄之功效^[13]。现代药理研究证实,该药主要成分包括黄芩甙、熊去氧胆酸、山羊角水解物、绿原酸、异绿原酸和连翘粉等;另外,大量研究证实其具有抗病毒、抑菌、抗炎、退热及增强免疫等药理作用^[13]。国内许多临床研究证实,该药对于淤胆型病毒性肝炎患者具有显著的保肝、利胆、退黄作用,并且安全可靠、不易产生抗药性^[6-7,14-16]。由其药理作用可见,该药同样适用于 DICLD 的治疗。

国内学者应用痰热清注射液疗程多为 1~2 周,但鉴于淤胆型肝炎病情恢复缓慢,姜捷等^[14]将其疗程延长至 4 周,在取得理想疗效的同时,并未出现明显不良反应。DICLD 病情同样恢复缓慢,病情迁延可导致预后不良,因此,本研究将该药疗程亦确定为 4 周。观察组患者在得到充分病情、预后风险告知,以及长疗程痰热清注射液的良好疗效预期可能后,均同意入组并签署知情同意书,治疗依从性等同于对照组。本研究与姜捷等^[14]研究结果相仿,进一步证实了该药良好的安全性。

鉴于 DICLD 的本质是药源性疾病,并且恢复缓慢,本研究采用易善复联合痰热清注射液治疗 DICLD,并与易善复联合熊去氧胆酸胶囊治疗 DICLD 作对照,结果显示,观察组临床疗效、肝功能指标均显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),并且两组不良反应相近。本研究结果表明,易善复联合痰热

清注射液治疗 DICLD 安全可靠,能够发挥协同作用,而且不良反应无明显增加,可为进一步临床研究提供借鉴。

参考文献

- [1] EMANUEL R, FABRIZIO D P. Drug-induced liver injury: towards early prediction and risk stratification [J]. World J Hepatol, 2017, 20(1): 30-37.
- [2] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 2015 年更新专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识: 2015 年更新 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1563-1574.
- [3] DANAN G, TESCHKE R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update [J]. Int J Mol Sci, 2015, 17(1): 14.
- [4] TAMARA A, SIMON Z, TOMICA M. Drug-induced liver injury: Do we know everything [J]. World J Hepatol, 2017, 10(1): 491-502.
- [5] 张志华, 郑光, 郭洪涛, 等. 痰热清注射液临床应用文献分析 [J]. 中成药, 2014, 36(1): 52-55.
- [6] 楚铁龙, 唐玉. 腺苷蛋氨酸联合痰热清注射液治疗重型肝炎高胆红素血症 30 例临床观察 [J]. 四川医学, 2012, 33(5): 808-810.
- [7] 杨丽, 付万智, 胡晓勤, 等. 思美泰联合痰热清注射液治疗淤胆型肝炎临床观察 [J]. 重庆医学, 2013, 42(30): 3674-3675.
- [8] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 401-404.
- [9] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 肝脏, 2015, 20(10): 750-767.
- [10] 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用专家委员会. 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2017, 11(4): 313-319.
- [11] 刘香漫, 徐芸, 保洁, 等. 熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗原发性胆汁性肝硬化伴自身免疫性肝炎特征的疗效观察 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(5): 456-462.
- [12] 尹延重, 邵铭. 淤胆型肝炎中医病因病机及治法探讨 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(2): 151-153.
- [13] 潘佩香. 痰热清注射液的药理作用及临床应用 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(17): 174-175.
- [14] 姜捷, 孙明晓, 张兆清, 等. 前列腺素 E1 联合痰热清注射液治疗急性黄疸型肝炎疗效研究 [J]. 临床肝胆病杂志, 2009, 25(1): 52-54.
- [15] 张浩晔, 刘振国, 龚健. 痰热清注射液治疗重型乙型肝炎合并全身炎症反应综合征疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(2): 214-216.
- [16] 鲁厚胜. 痰热清注射液佐治急性淤胆型肝炎临床观察 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(8): 1353-1354.