

前列地尔注射液联合熊去氧胆酸治疗胆汁淤积型药物性肝损伤疗效观察

张戡 邓敏 宣华

肝脏是大部分药物进行氧化、还原、水解、羟化、脱羧或脱羧等化学反应和排出体外的主要代谢器官。因而,临床上一些药物如抗结核药物、抗肿瘤化疗药物、抗抑郁药物、抗甲状腺代谢药物、抗癫痫药物、抗真菌药物、部分中草药等均可因药物本身或其代谢产物对肝脏产生损害,出现肝内胆汁淤积或严重的药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI),甚至可引起暴发性肝衰竭。其中,胆汁淤积型药物性肝损伤黄疸消退时间长,普通退黄药物效果不理想,且高胆红素血症可进一步引起肝细胞死亡,加重肝损伤,若高胆红素血症持续存在可导致继发性胆汁性淤积型肝硬化^[1]。常规护肝、退黄治疗起效时间较慢,因此,本次研究采用在常规护肝、退黄治疗的基础上予前列地尔注射液联合熊去氧胆酸治疗胆汁淤积型药物性肝损伤,取得了较好的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2014年7月嘉兴市第一医院收治的胆汁淤积型药物性肝损伤患者66例,其中男性29例、女性37例;年龄39~75岁,平均(50.50 ± 3.82)岁;均符合以下纳入标准:①有明确的用药史,用药后出现肝损伤的表现,最后诊断为DILI的患者;②胆汁淤积的诊断符合2009年《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》^[2],即碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平大于1.5倍正常值上限,谷氨酸转氨酶(glutamyl transpeptidase, GGT)大于3倍正常值上限。排除患有病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝炎、脂肪肝和肝胆外科疾患患者。所有患者均有不同程度的恶心、呕吐、乏力、皮肤黄染、瘙痒,肝功能指标异常。本次研究均获得患者的知情同意。采用随机数字表法将66例胆汁淤积型药物性肝损伤患者分为治疗组和对照组。两组性别、年龄及病情程度见表1,两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组一般资料比较

组别	性别(男/女)	平均年龄/岁	病情程度/例				
			纳差	腹胀	乏力	黄疸	肝区不适
治疗组	15/20	51.00 ± 3.51	33	33	30	35	25
对照组	14/17	50.00 ± 4.13	29	30	28	31	26

1.2 治疗方法 对照组采用常规护肝、退黄治疗:还原型谷胱甘肽1.2 g加入5%葡萄糖注射液250 ml,静滴,每天一次;苦黄针10~50 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml,静滴,每天一次;疗程均为3周。治疗组在对照组治疗基础上加用熊去氧胆酸(由德国福克夫大药厂生产)250 mg,口服,每天三次;前列地尔(由北京泰德制药股份有限公司生产)10 μg加入10 ml

0.9%氯化钠注射液静注,每天一次;疗程均为3周。

1.3 观察指标 治疗过程中密切观察患者临床症状改善情况(如黄疸、乏力、纳差、腹胀、肝区不适等),血常规、电解质、血脂、腹部B超以及可能出现的与用药有关的不良反应。治疗3周后复查肝功能,检测总胆红素(total bilirubin, TBiL)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)。

1.4 疗效评定标准^[3] 有效:症状缓解/消失, TBiL ≤

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.06.027

作者单位: 314000 浙江嘉兴, 嘉兴市第一医院感染科

50 $\mu\text{mol/L}$ 或下降至最高值的50%, $\text{ALT} \leq 100 \text{ IU/L}$; 无效:症状无明显缓解,或/和胆红素无明显下降;显效:症状缓解,胆红素、ALT水平介于有效、无效水平之间。

1.5 统计学方法 采用SPSS14.0软件包对数据进行统计学处理。计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后两组临床症状改善比较见表2

由表2可见,治疗组患者临床症状(黄疸、乏力、

表2 治疗后两组临床症状改善比较/例(%)

组别	黄疸	乏力	纳差	腹胀	肝区不适
治疗组	10(28.57)*	4(11.43)*	5(14.29)*	6(17.14)*	5(14.29)
对照组	18(58.06)	14(45.16)	16(51.61)	13(41.94)	6(19.35)

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

纳差、腹胀)改善明显优于对照组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=5.85、9.43、10.56、4.93, P 均 < 0.05)。两组仍有肝区不适表现者所占比例比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.30, P > 0.05$)。

2.2 两组治疗前后肝功能比较见表3

表3 治疗前后两组肝功能比较

组别	治疗前			治疗3周后		
	TBiL/ $\mu\text{mol/L}$	ALT/U/L	AST/U/L	TBiL/ $\mu\text{mol/L}$	ALT/U/L	AST/U/L
治疗组	209.94 \pm 52.49	297.32 \pm 33.42	264.67 \pm 48.03	77.29 \pm 9.45*	33.73 \pm 4.84	30.36 \pm 3.18
对照组	214.17 \pm 56.28	288.91 \pm 45.38	271.25 \pm 51.71	102.20 \pm 14.64	35.41 \pm 5.87	31.79 \pm 4.86

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,治疗前两组间TBiL、ALT、AST水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.32、0.86、0.54, P 均 > 0.05);治疗3周后两组间TBiL水平比较,差异有统计学意义($t=8.31, P < 0.05$),ALT、AST水平比较,差异仍无统计学意义(t 分别=1.27、1.43, P 均 > 0.05)。

2.3 治疗前后两组疗效比较 治疗3周后,治疗组有效25例、显效6例、无效4例,总有效率为88.57%(31/35);对照组有效12例、显效6例、无效13例,总有效率为58.06%(18/31);治疗组和对照组总有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.00, P < 0.05$)。

2.4 不良反应 两组患者在治疗过程中均未发现明显的不良反应。

3 讨论

胆汁淤积型药物性肝损伤主要是由于药物毒性或诱发免疫反应后出现肝内细胞坏死及毛细胆管内胆栓,毛细血管通路部分堵塞使胆汁流出通路障碍及门脉区域的毛细胆管障碍所致,表现为血清碱性磷酸酶(和谷氨酸转氨酶显著升高, TBiL尤其是结合胆红素升高, ALT可正常或轻度升高。常规予中成药保肝、利胆、降酶、退黄等治疗,黄疸消退较慢,部分病例黄疸反而反弹,治疗极为困难^[4]。

前列地尔,是一种高效生物活性物质,具有很强的扩血管作用,能改善肝脏循环,促进肝组织修复和重建^[5]。另有研究证明^[6],前列地尔还可以通过促进炎症消退、肝细胞再生及肝功能的恢复,肝脏

微循环好转,缺血缺氧好转使内毒素水平下降,减少对肝星状细胞的刺激,从而产生明显的抗肝炎保肝作用,减少肝硬化发生。熊去氧胆酸具有改变胆汁酸池组成、保护肝细胞膜、调节免疫、抗氧化、增加胆汁中碳酸氢盐等作用。最近的研究发现,熊去氧胆酸作为细胞内信号转导因子应用于胆汁淤积性肝病患者,有促进受损肝细胞胆汁分泌功能,抑制肝细胞凋亡和细胞保护等作用,还可阻断胆汁酸导致的肝细胞和胆管损害,增加肝细胞膜的通透性,具有保护肝细胞膜完整性的作用,有利于护肝退黄^[7]。

本次研究采用前列地尔注射液联合熊去氧胆酸治疗胆汁淤积型药物性肝损伤,结果发现,采用前列地尔注射液联合熊去氧胆酸治疗的患者其总有效率、临床症状改善率(黄疸、乏力、纳差、腹胀)均明显优于对照组(P 均 < 0.05),但两组肝区不适表现者所占比例比较无明显差异($P > 0.05$)。其原因可能是肝脏肿大恢复需要更长时间,导致肝区不适持续时间较长。治疗组和对照组的治疗方案均可改善肝功能,但采用前列地尔注射液联合熊去氧胆酸治疗组减低血清TBiL的效果明显优于对照组($P < 0.05$)。

前列地尔注射液联合熊去氧胆酸治疗胆汁淤积型药物性肝损伤的退黄有很好的效果,对改善症状有明显的作,且安全性较好,是治疗胆汁淤积型药物性肝损伤较为理想的方法。

参考文献

1 SuK KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future[J]. Clin Mol Hepatol, 2012, 18(3):249-257.

2 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识[S]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2009, 1(2):57-64.

3 韩大康, 陆星华, 程留芳, 等. 熊去氧胆酸治疗慢性肝炎重度伴胆汁淤积的多中心研究[J]. 临床荟萃, 2006, 2(21): 82-84.

4 Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(4):202-211.

5 诸葛建琳, 傅浪高, 徐玲, 等. 前列地尔联合腺苷蛋氨酸治疗肝衰竭102例临床疗效观察[J]. 浙江实用医学, 2007, 1(12):25-26.

6 谢忠侠. 前列地尔注射治疗重型病毒性肝炎的临床研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 2(7):83-85.

7 张长江, 郭建琼, 游忠岚, 等. 熊去氧胆酸治疗药物性肝损伤的随机、对照研究[J]. 肝脏, 2014, 3(19):190-192.

(收稿日期 2016-03-12)

(本文编辑 蔡华波)

·经验交流·

肾移植术后6例7次妊娠病例分析

李晓琳 余剑琴 万晓洁 郑飞云 李一夫

育龄女性尿毒症患者不孕的主要原因是卵巢功能异常、无排卵性阴道流血、闭经、高催乳激素水平和性欲减退^[1]。肾脏移植使患者肾功能恢复的同时, 月经和排卵也逐渐恢复^[2]。近年来慢性肾脏病患者有年轻化趋势, 随之会有更多的女性肾移植受者希望受孕并正常分娩。但肾移植术后妊娠属于高危妊娠, 需密切监测。本次研究总结分析肾移植术后6例7次妊娠病例。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析1999年12月至2016年3月在温州医科大学附属第一医院妇产科分娩的6例肾移植受者7次妊娠的临床资料。6例患者均为尸体供肾移植受体, 其中1例妊娠2次, 其余5例各妊娠1次, 共有7次妊娠。孕妇分娩年龄23~34岁, 中位数为30岁。从移植到受孕的时间间隔26~108个月,

中位数为80个月。1例妊娠为计划外, 其余均为计划妊娠。患者妊娠前合并症情况: 合并乙肝1例、合并高血压2例、合并甲状腺功能减退症及乙肝1例、合并移植肾轻度积水1例。其中高血压患者在怀孕前均口服单种降压药控制血压于理想范围。

1.2 方法 6例肾移植术后免疫抑制方案各不相同, 其中2例采用环孢素A胶囊口服, 每日二次; 硫唑嘌呤片口服, 每日一次; 强的松片口服, 每日一次。2例采用环孢素A胶囊口服, 每日二次; 吗替麦考酚酯胶囊口服, 每日二次; 甲泼尼龙片口服, 每日一次。2例采用他克莫司胶囊口服, 每日二次; 吗替麦考酚酯胶囊口服, 每日二次; 甲泼尼龙片口服, 每日1次。各免疫抑制剂的剂量根据患者个体情况调整。服用吗替麦考酚酯胶囊者孕前6周左右改服硫唑嘌呤片。观察6例肾移植术后不同时间的血清肌酐变化、产妇妊娠、分娩情况, 以及母婴预后情况等指标。

2 结果

2.1 不同时间的血清肌酐变化见表1

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.06.028

作者单位: 325000 浙江温州, 温州医科大学附属第一医院妇产科(李晓琳、余剑琴、万晓洁、郑飞云), 移植科(李一夫)

通讯作者: 李一夫, Email: lyfyf15@qq.com