

• 传染性疾病专题

丁二磺酸腺苷蛋氨酸对胆汁淤积型病毒性肝炎患者 肝脏功能与肝纤维化指标的影响研究

赵 堃

(惠阳三和医院感染科, 广东 惠州 516211)

摘要: **目的** 分析丁二磺酸腺苷蛋氨酸对胆汁淤积型病毒性肝炎患者血清凝血酶原活动度(PTA)、总胆固醇(Ch)、胆碱酯酶(CHE)及层黏蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)水平的影响,为临床治疗该疾病提供参考依据。**方法** 将2021年1月至10月惠阳三和医院收治的57例胆汁淤积型病毒性肝炎患者按随机数字表法分为对照组(29例)与研究组(28例)。所有患者均采用保肝降酶、抗病毒、免疫调节等常规治疗,对照组患者在常规治疗的基础上联合复方甘草酸苷治疗,研究组患者在对照组的治療基础上联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗,两组患者均连续治疗2个月。比较两组患者治疗后临床疗效,治疗前后肝脏功能相关指标与肝纤维化指标,以及治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 治疗后,研究组患者的临床总有效率显著高于对照组;与治疗前比,治疗后两组患者血清PTA、Ch、CHE水平均显著升高,且研究组显著高于对照组;血清LN、HA、PCⅢ水平均显著降低,且研究组显著低于对照组(均 $P<0.05$);两组患者治疗期间的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 丁二磺酸腺苷蛋氨酸对胆汁淤积型病毒性肝炎患者的临床应用效果显著,对肝脏合成和再生功能的恢复有着促进作用,并可减轻肝纤维化程度,且安全性较好。

关键词: 胆汁淤积型病毒性肝炎;丁二磺酸腺苷蛋氨酸;肝脏功能;肝纤维化

中图分类号: R575.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0011.04

胆汁淤积型病毒性肝炎是病毒性肝炎的主要类型之一,由于肝细胞分泌胆汁排出障碍使胆汁难以排入十二指肠所致,患者多表现为白蛋白升高、黄疸、腹胀等症状,若不及时诊治,病毒会持续损害肝脏,胆汁持续淤积,使肝功能逐渐衰退。复方甘草酸苷是治疗慢性肝病的常用药物,可有效改善肝功能异常,但该药物起效缓慢,同时对胆汁排出的干预效果并不理想^[1]。对此,临床应同时配合抗胆汁淤积药物进行治疗,以更好地控制患者病情,抑制肝脏纤维化。丁二磺酸腺苷蛋氨酸是一种广泛分布于人体组织与体液中的生理活性分子,通过补充外源性腺苷蛋氨酸来使黄疸消退,有利于肝功能恢复,且该药物的半衰期较长,并具有起效快的优势,弥补了复方甘草酸苷治疗的不足^[2]。鉴于此,本研究主要分析了丁二磺酸腺苷蛋氨酸在胆汁淤积型病毒性肝炎临床治疗中的应用效果,以及对血清凝血酶原活动度(PTA)、总胆固醇(Ch)、胆碱酯酶(CHE)及层黏蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原

(PCⅢ)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将惠阳三和医院2021年1月至10月收治的57例胆汁淤积型病毒性肝炎患者按随机数字表法分为两组。对照组中(29例,采用常规治疗联合复方甘草酸苷)男、女患者分别为15、14例;年龄33~75岁,平均(54.26±6.69)岁;体质指数(BMI)18~26 kg/m²,平均(22.26±1.74) kg/m²。研究组(28例,在对照组的基础上联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗)中男、女患者分别为16、12例;年龄35~73岁,平均(54.75±6.53)岁;BMI 18~26 kg/m²,平均(22.74±1.36) kg/m²。比较两组患者一般资料,差异无统计学意义($P>0.05$),组间可比。纳入标准:符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[3]中关于胆汁淤积型病毒性肝炎的诊断标准,且经临床检查确诊者;入组前3个月未接受过其他抗病毒治疗者;无心、肺、肾等严重性器官障碍者等。排除标准:合并造血功能

作者简介: 赵堃,大学本科,主治医师,研究方向:感染性疾病的诊治。

清HBsAg与HBV-DNA的相关性及其与HBeAg、ALT水平的关系[J]. 广西医学, 2016, 38(1): 113-115.
[12] 徐治国, 梁艳. 替诺福韦联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的效果及对患者肝功能的影响[J]. 中国实用医刊, 2017, 44(24): 116-119.

[13] HAGIWARA S, NISHIDA N, UESHIMA K, et al. Comparison of efficacy and safety of entecavir and switching from entecavir to tenofovir alafenamide fumarate in chronic hepatitis B: Long-term effects from a prospective study[J]. Hepatol Res, 2021, 51(7): 767-774.

障碍者；以往有肝功能衰竭、肝移植史者；对本研究药物过敏者等。本研究经院内医学伦理委员会批准，所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者均采用常规治疗（包括保肝降酶、免疫调节、抗病毒等）。对照组患者在常规治疗的基础上联合复方甘草酸苷治疗，取 60 mL 复方甘草酸苷注射液（石药集团欧意药业有限公司，国药准字 H20065475，规格：20 mL/支）加入至 250 mL 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注治疗，60 mL/次，1 次/d。研究组患者则在此基础上加用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗，取 1 000 mg 的注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸（浙江震元制药有限公司，国药准字 H20143203，规格：500 mg/支）加入至 250 mL 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注治疗，1 000 mg/次，1 次/d。两组患者均持续治疗 2 个月。

1.3 观察指标 ①依据《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识（2015）》^[4] 评估两组患者的治疗效果，显效：患者肝区按压性疼痛、食欲下降等临床症状基本消失，肝功能恢复正常，体征、症状积分降低 $\geq 75\%$ ；有效：临床症状基本消失， $35\% \leq$ 体征、症状积分降低 $< 75\%$ ，肝功能恢复显著；无效：患者体征、症状积分降低 $< 35\%$ ，临床症状与肝功能障碍进行性加重。总有效率 = 显效率 + 有效率。②分别采集两组患者治疗前后 5 mL 空腹静脉血，离心 10 min（转速设定为 3 000 r/min）后，检测血清 PTA、Ch、CHE 水平，检测仪器为全自动生化分析仪。③血液采集、血清制备方式及检测方式同②，测定两组患者血清 LN、HA、PC III 水平。④比较两组患者治疗期间头晕、呕吐、食欲减退等不良反应发生率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据，计数资料采用 [例 (%)] 表示，行 χ^2 检验；经 K-S 法检验

证实符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后，研究组患者治疗总有效率显著高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	29	9(31.03)	12(41.38)	8(27.59)	21(72.41)
研究组	28	12(42.86)	15(53.57)	1(3.57)	27(96.43)
χ^2 值					4.505
P 值					< 0.05

2.2 两组患者肝脏功能相关指标比较 与治疗前比，治疗后两组患者肝脏功能相关指标 (PTA、Ch、CHE) 水平均显著升高，且研究组显著高于对照组，差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者肝纤维化指标比较 与治疗前比，治疗后两组患者肝脏纤维化指标 (LN、HA、PC III) 水平均显著降低，且研究组显著低于对照组，差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较 治疗期间，两组患者的不良反应总发生率经比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 4。

3 讨论

胆汁淤积型病毒性肝炎患者感染病毒后，机体肝细胞受损，胆汁难以通过毛细胆管膜与基膜分泌，进而造成胆汁排泄障碍，加重肝功能受损，长时间的胆汁淤积可导致部分患者发生肝功能衰竭、肝硬化及肝癌等，因此，临床应采取有效的治疗方法阻止疾病进展，提高患者的生存质

表 2 两组患者肝脏功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PTA(%)		Ch(mmol/L)		CHE(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	44.47 \pm 3.55	88.16 \pm 3.96*	2.54 \pm 0.24	3.24 \pm 0.17*	4 139.63 \pm 215.25	5 210.16 \pm 200.35*
研究组	28	44.62 \pm 3.69	90.79 \pm 3.42*	2.46 \pm 0.22	4.63 \pm 0.12*	4 239.52 \pm 224.72	6 263.63 \pm 207.57*
t 值		0.156	2.679	1.311	35.547	1.714	19.498
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。PTA：凝血酶原活动度；Ch：总胆固醇；CHE：胆碱酯酶。

表 3 两组患者肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	LN		HA		PC III	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	176.95 \pm 18.92	133.44 \pm 10.97*	323.54 \pm 52.16	155.71 \pm 21.37*	235.25 \pm 18.36	156.39 \pm 17.43*
研究组	28	177.39 \pm 18.67	103.11 \pm 10.21*	323.36 \pm 52.85	100.63 \pm 16.37*	236.41 \pm 19.66	107.22 \pm 15.27*
t 值		0.088	10.796	0.013	10.896	0.230	11.313
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。LN：层黏蛋白；HA：透明质酸；PC III：III型前胶原。

表4 两组患者不良反应比较 [例 (%)]

组别	例数	头晕	呕吐	食欲减退	总发生
对照组	29	2(6.90)	1(3.45)	0(0.00)	3(10.34)
研究组	28	1(3.57)	2(7.14)	1(3.57)	4(14.29)
χ^2 值					0.002
P 值					>0.05

量。复方甘草酸苷是治疗慢性肝病的一种复方制剂，主要由甘草酸苷、半胱氨酸及甘氨酸组成，具有护肝、抗炎、抗病毒、调节免疫之功效，其中甘草酸苷能起到修复肝损伤、降低肝纤维化的作用，而半胱氨酸和甘氨酸具有抗变态反应和解毒功能；复方甘草酸苷还有效抑制了由四氯化碳所致的肝细胞损伤，进而改善肝功能，但该药物浓度在给药后 24 h 才能到达高峰，而机体血中甘草酸苷浓度在给药 10 h 后会逐渐降低，药效缓慢且作用时间较短，因而降低了促进胆汁排出的治疗效果^[5]。故单一采用该药物治疗效果欠佳，为增强胆汁淤积型病毒性肝炎患者的胆汁排出效果，提升疾病治疗效果，需在复方甘草酸苷的治疗基础上加用其他更为有效的治疗方法。

丁二磺酸腺苷蛋氨酸是生理性甲基化合物与甲基供体的前体，可使质膜磷脂甲基化，调节肝脏细胞膜流动性，还能补充病毒性肝炎患者体内缺少的腺苷蛋氨酸，维持患者的正常肝脏功能^[6]。胆汁淤积型病毒性肝炎患者的腺苷蛋氨酸合成酶活性较低，导致肝内腺苷蛋氨酸合成分泌量减少，蛋氨酸向腺苷蛋氨酸转化受限，影响了肝脏预防胆汁淤积的生理功能，同时也会损害蛋氨酸代谢产物的清除能力。血清 Ch、CHE 均由肝脏合成，肝脏细胞受损则无法正常合成和分泌，致使血清 Ch、CHE 水平降低；而凝血酶原是由肝脏合成的维生素 k 依赖因子，PTA 表示凝血酶原的活性，当机体长期处于胆道阻塞、胆汁淤积状态时，肝脏合成凝血因子减少，引起凝血酶原时间缩短，使 PTA 水平降低，上述指标均可准确反映患者肝脏功能受损情况与恢复效果^[7-8]。本研究中，治疗后，研究组患者的临床总有效率与血清 PTA、Ch、CHE 水平均显著高于对照组，提示丁二磺酸腺苷蛋氨酸可有效提升胆汁淤积性病毒性肝炎患者的临床治疗效果，并改善机体肝功能，促进肝脏细胞再生与合成。分析其原因在于，丁二磺酸腺苷蛋氨酸含有转巯基、转甲基、转丙氨基等，其中转巯基可以促进肝脏内源性还原型谷胱甘肽的合成与分泌，拮抗机体内的自由基，发挥抗氧化功能，可更好地修复肝脏；转甲基与转氨基可以促进甲基化磷脂、磷脂酰胆碱生成，其是肝细胞修复所需的原料，能增强肝细胞的流动性和酶的活性，还能使生物多胺物质大量分泌与释放，调控肝脏细胞的增殖与再生，最终有利于患者的肝功能恢复^[9]。

在胆汁淤积型病毒性肝炎患者肝脏纤维化过程中，肝

内皮细胞与贮脂细胞所不断刺激着 LN 的产生，加重胆汁淤积，使机体丧失了调节细胞分化和生长的功能。随着肝纤维化的进展与门静脉压力的升高，LN 表达水平也不断提升；而在肝细胞受到损伤后，坏死物质间接刺激肝脏间质细胞合成大量 HA，同时内皮细胞对 HA 分解代谢能力降低，增加胶原纤维的沉积，加速肝纤维化和肝功能损害；PC III 参与多器官和组织结构的组成，在凝血过程中也起到重要作用，当肝脏出现纤维化病变时，纤维细胞不断合成血清 PC III，导致血清 PC III 表达水平不断提高，故上述指标均可反映肝脏纤维化程度^[10]。复方甘草酸苷可以促进肝细胞增殖，使肝脏内皮细胞水解代谢 LN 与 HA，阻止肝脏纤维化^[11]；丁二磺酸腺苷蛋氨酸主要通过质膜磷脂甲基化而使肝细胞膜流动性增强，进而促进胆汁的快速分泌与转移，避免胆汁淤积而损伤肝细胞，此外，该药物还能增强肝脏的代谢与排毒能力，提高 PTA 活性，并分泌特异性透明质酸酶水解 HA，同时增强内皮细胞分解代谢能力，最大程度清除 LN、HA、PC III，减少纤维化物质的产生^[12]。本研究中，治疗后研究组患者血清 LN、HA、PC III 水平均显著低于对照组，提示丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积型病毒性肝炎可有效减轻患者肝脏纤维化，阻止肝细胞凋亡和纤维化。另外，本研究结果还显示，两种药物联合使用未见严重性不良反应，提示丁二磺酸腺苷蛋氨酸对胆汁淤积型病毒性肝炎的治疗安全性较高，不会增加患者的不良反应，这是因为丁二磺酸腺苷蛋氨酸半衰期为 90 min，静脉注射后快速分布至各组织，45 min 后腺苷蛋氨酸血浆值达到顶峰，几乎完全被吸收，药物成分不会蓄积在体内^[13]。

综上，丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积型病毒性肝炎疗效显著，有效促进患者肝功能的恢复，并阻止肝脏纤维化，且治疗过程中未见严重性不良反应，建议临床推广与应用。

参考文献

- [1] 茆玲, 冯彩云, 刘学燕. 甘草酸制剂治疗病毒性肝炎疗效观察 [J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(1): 67-69.
- [2] 李新文, 高伟祺. 扶正化瘀胶囊联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗乙型肝炎病毒肝硬化的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(12): 1824-1825.
- [3] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版) [J]. 实用肝病杂志, 2020, 23(1): 9-32.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识 (2015) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1989-1999.

• 传染性疾病专题

生物信息红外肝病治疗仪联合恩替卡韦治疗
乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床研究

尹春丽

(盐城市第二人民医院中西医结合肝病介入治疗中心, 江苏 盐城 224003)

摘要: **目的** 探讨生物信息红外(BILT)肝病治疗仪联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期对患者肝功能指标、炎症因子水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将盐城市第二人民医院2017年1月至2021年1月收治的50例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者分为两组, 给予对照组患者(25例)恩替卡韦治疗, 给予观察组患者(25例)BILT肝病治疗仪联合恩替卡韦治疗, 两组患者均治疗3个月。对比两组患者治疗效果, 治疗前后肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBiL)、直接胆红素(DBiL)], 乙型肝炎病毒(HBV)DNA载量、透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)水平, 以及炎症因子[白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平。**结果** 观察组患者临床总有效率显著高于对照组; 治疗后两组患者血清肝功能指标、HBV DNA载量、HA、LN、炎症因子水平水平相较于治疗前均显著下降, 且与对照组比, 观察组显著下降(均 $P<0.05$)。**结论** 在乙型肝炎肝硬化失代偿期的治疗中应用BILT肝病治疗仪联合恩替卡韦, 有助于患者肝功能的改善, 同时可降低HBV DNA载量, 延缓肝纤维化进展, 减轻肝内炎症反应, 且安全性良好。

关键词: 乙型肝炎; 肝硬化; 失代偿期; 生物信息红外肝病治疗仪; 恩替卡韦

中图分类号: R657.3+1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0014.04

慢性乙型肝炎(乙肝)是一种与肝硬化、肝癌密切相关的传染病, 而肝硬化失代偿期是肝病中较为严重的病理时期, 患者多见周身乏力、尿黄、腹胀气等症状, 生存期较短。恩替卡韦作为一线抗乙型肝炎病毒(HBV)的核苷酸类药物, 抗病毒效果显著, 但单独使用该药物治疗效果不佳^[1]。生物信息红外(BILT)肝病治疗仪属于一种促进肝病康复的仪器, 其通过能量的节律共振原理, 经由热与非热的作用, 可使患者的肝脏血流量增加, 起到优

化肝脏的解毒和代谢作用, 有助于改善肝脏局部的微循环, 增强肝脏抗病能力、修复能力^[2]。本研究旨在探讨在乙型肝炎肝硬化失代偿期的治疗中应用BILT肝病治疗仪联合恩替卡韦的效果, 现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用随机数字表法将盐城市第二人民医院2017年1月至2021年1月收治的50例乙肝肝硬化失代偿期患者分为对照组和观察组。对照组(25例, 采用恩替

作者简介: 尹春丽, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗肝病, 传染病的诊治, 介入治疗。

- [5] 杨椿, 钟永强, 邱道冲. 复方甘草酸苷联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸对病毒性肝炎患者肝功能的影响[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(26): 3767-3769.
- [6] 袁桂才, 陈爱珍, 王伟新, 等. 地塞米松联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸和多烯磷脂酰胆碱治疗淤胆性肝炎的疗效及其影响因素[J]. 广东医学, 2020, 41(8): 813-817.
- [7] 薛永举, 杨丽, 朱玉, 等. 血清白蛋白、胆碱酯酶及凝血酶原活动度对病毒性肝炎肝硬化的诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(3): 306-308, 313.
- [8] 周雪红, 任丽峰. 四项生化指标检验在肝硬化和病毒性肝炎中的应用价值探讨[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(1): 139.
- [9] 邓继中. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片联合醋酸泼尼松对胆汁淤积型肝炎患者肝功能的影响[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(11): 1405-1407.
- [10] 李慧萍, 郑雪琴, 赵群, 等. III型前胶原、IV型胶原、层黏连蛋白和透明质酸酶在诊断肝纤维化程度中的应用[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(5): 666-668.
- [11] 彭福江, 张天晓, 袁美蓉. 复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎患者肝功能、肝纤维化指标及炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(4): 485-488, 492.
- [12] 刘进国, 王暴魁. 复方鳖甲软肝片联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸治疗PBC患者疗效及其对血清肝纤维化指标的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(3): 340-343.
- [13] 陈云艳, 文娱, 李晓晖. 246例注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸临床使用情况分析[J]. 中国药物评价, 2019, 36(1): 57-59.