

熊去氧胆酸治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效

王晓艳, 沈守荣, 李楠, 李子

(中南大学湘雅三医院消化内科, 长沙 410013)

[摘要] 目的:观察熊去氧胆酸在乙型肝炎肝硬化治疗中的临床疗效。方法:84例乙型肝炎肝硬化患者随机分为治疗组和对照组,分别给予熊去氧胆酸联合还原型谷胱甘肽和茵栀黄联合还原型谷胱甘肽治疗。治疗4周和8周后,观察两治疗方案的临床疗效、肝功能各指标的变化、复常率和Child-pugh-Turcotte(CPT)评分改变。结果:治疗4周和8周后,2组显效率、有效率无明显差异($P > 0.05$)。与对照组比较,治疗组在治疗4周和8周后 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(AKP)和球蛋白(GLO)下降明显($P < 0.05$);总胆红素(TBIL)和直接胆红素(DBIL)的下降程度无明显差异($P > 0.05$);丙氨酸氨基转移酶(ALT)在治疗4周时下降程度无差别($P > 0.05$),治疗8周时仍持续下降(16.3 ± 7.2) U/L,下降程度较对照组明显($P < 0.05$)。治疗4周时2组肝功能各指标复常率无明显差异($P > 0.05$);8周时治疗组 γ -GT, AKP复常率明显高于对照组($P < 0.05$)。两组患者在治疗4周和8周时CPT评分变化无差别($P > 0.05$)。结论:熊去氧胆酸可有效降低乙型肝炎肝硬化患者的 γ -GT, AKP和GLO水平,可能与其改善胆道损伤、解除淤胆而保护肝细胞有关。

[关键词] 熊去氧胆酸; 乙型肝炎肝硬化; 疗效

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2010.02.014

Effect of Ursodeoxycholi acid on liver cirrhosis with hepatitis B

WANG Xiaoyan, SHEN Shourong, LI Nan, LI Yu

(Department of Gastroenterology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic effect of Ursodeoxycholi acid on the treatment of liver cirrhosis with hepatitis B. **Methods** Eighty-four patients with liver cirrhosis were randomly divided into 2 groups:42 to the treatment group who were given oral capsules of Ursodeoxycholi acid combined with reduced glutathione, and the other 42 to the control group who received Yinzhihuang intravenously, combined with reduced glutathione. Therapeutic efficacy, liver function and its normalization rate, and score of Child-pugh-Turcotte (CPT) were observed after 4 week treatment and 8 week treatment. **Results** The therapeutic efficacy had no significant difference between the treatment group and the control group ($P > 0.05$). Compared with the control group, the values of γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), alkaline phosphatase (AKP) and globulin (GLO) of the treatment group decreased more significantly ($P < 0.05$), and the normalization rates of γ -GT and AKP in the treatment group was significantly higher than that in the control group at 8 week. The decreased

收稿日期 (Date of reception) 2009-07-24

作者简介 (Biography) 王晓艳, 博士, 副教授, 主要从事消化道疾病临床诊治及消化道肿瘤发病病因学研究。

通信作者 (Corresponding author) 沈守荣, E-mail: ssr-35403@163.com

基金项目 (Foundation item) 湖南省卫生厅科研基金 (B2009-043)。 This work was supported by the Fund from Public Health Bureau of Hunan Province, P. R. China (B2009-043).

levels of total bilirubin (TBIL) and direct bilirubin (DBIL) were not significantly different between the 2 groups ($P > 0.05$). At 4 week the decrease level of ALT in the 2 groups was similar ($P > 0.05$), while at 8 week the values of ALT reduced more significantly than that of the control group ($P < 0.05$). The score of CPT of the 2 groups were not different after 4 week and 8 week treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Ursodeoxycholi acid can obviously decrease the values of γ -GT, AKP and GLO in liver cirrhosis with hepatitis B, which may be related to Ursodeoxycholi acid relieving the injury of bile duct and enhancing biliary transport.

Key words: Ursodeoxycholi acid; liver cirrhosis; therapeutic effect

熊去氧胆酸(UDCA)是一种亲水性胆酸,能有效利胆、溶解胆固醇性胆石。近年研究发现熊去氧胆酸尚具有保护肝细胞膜和改善免疫的作用^[1-3]。熊去氧胆酸在各类胆汁淤积性肝病中的疗效肯定^[4],但其对乙型肝炎肝硬化的疗效目前报道较少。本研究采用熊去氧胆酸治疗乙型肝炎肝硬化患者,观察其临床疗效、肝功能的变化、复常率和CPT评分改变,以评价熊去氧胆酸对乙型肝炎肝硬化的治疗作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

84例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者均为湘雅三医院2007年6月至2008年11月住院病

例,病例诊断符合2000年西安学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》。排除:(1)原发性肝癌;(2)合并HCV,HDV感染及自身免疫性肝病;(3)有肝性脑病、消化道出血等严重并发症。将患者随机分为2组:治疗组42例,男31例,女11例;年龄32~61(40.3 ± 7.1)岁。对照组42例,男34例,女8例;年龄35~68(44.1 ± 8.3)岁。2组患者的年龄及性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前2组肝功能[包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、 γ -谷氨酸转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(AKP)和球蛋白(GLO)]及CPT评分比较无明显差异($P > 0.05$,表1),表明2组患者年龄、性别及肝功能损伤程度具有可比性。

表1 治疗前两组肝功能及CPT评分的比较($\bar{x} \pm s$, $n=42$)

Tab. 1 The liver functions and score of CPT of the 2 groups before the treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=42$)

组别	ALT/(U/L)	TBIL/(\(\mu\text{mol/L}\))	DBIL/(\(\mu\text{mol/L}\))	γ -GT/(U/L)	AKP/(U/L)	GLO/(g/L)	CPT评分
治疗组	138.3 \pm 25.6	68.9 \pm 12.8	45.7 \pm 8.2	124 \pm 18.5	187.6 \pm 19.8	41.1 \pm 3.5	9.12 \pm 1.25
对照组	145.5 \pm 30.1	62.7 \pm 14.2	40.3 \pm 7.7	112 \pm 15.3	179.4 \pm 17.6	39.8 \pm 3.0	9.07 \pm 1.18

1.2 方法

2组病例均予以还原型谷胱甘肽治疗(前2周为静脉注射,后6周为口服)(重庆药友制药有限公司生产,针剂:0.6g/支,1.2g/d;片剂:0.3g,3次/d)。治疗组加用熊去氧胆酸胶囊口服(优思弗,德国Falk药厂生产,250mg/片,2次/d),对照组给予静脉注射茵栀黄治疗(前2周为静脉注射,后6周为口服)(针剂由常州康普药业有限公司生产,20mL/d;口服液为北京双鹤药业

股份有限公司生产,每次10mL,3次/d)。

1.3 观察指标

分别在治疗4周和8周时观察以下指标:(1)两组患者的临床疗效。疗效判定参照《病毒性肝炎防治方案》的疗效标准^[5]及《中药新药临床研究指导原则》^[6]中有关标准拟定。显效指乏力、纳差、恶心等主要症状消失,肝功能检查各项指标基本恢复正常;有效指主要症状明显改善,肝功能各指标如ALT, TBIL下降50%以上;无效

为未达到上述有效标准;(2)分析 ALT, TBIL, DBIL, γ -GT, AKP, GLO 和 CPT 评分的变化;(3)比较 2 组肝功能各项指标的复常率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS11.0 统计软件包分析数据,计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用成组 t 检验。计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

84 例乙型肝炎肝硬化患者分别接受熊去氧

胆酸联合还原型谷胱甘肽和茵栀黄联合还原型谷胱甘肽治疗,全部病例完成 4 周治疗,在后续治疗中治疗组脱落病例 1 例,对照组脱落 2 例。治疗 4 周时,治疗组和对照组显效率分别为 42.9% 和 38.1%,有效率为 52.4% 和 54.7%,无效率为 4.8% 和 7.1%,2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 8 周时,2 组显效率、有效率和无效率分别为 65.9%,31.7%,2.4% 和 60.0%,35.0%,5.0%,差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 2)。表明熊去氧胆酸和茵栀黄两方案治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床疗效无明显差别。

表 2 治疗 4 周和 8 周后两组患者临床疗效比较

Tab. 2 The therapeutic efficacy of the 2 groups after 4 and 8 week treatment

组别	治疗 4 周			治疗 8 周		
	显效	有效	无效	显效	有效	无效
治疗组	18(42.9%)	22(52.4%)	2(4.8%)	27(65.9%)	13(31.7%)	1(2.4%)
对照组	16(38.1%)	23(54.7%)	3(7.1%)	24(60.0%)	14(35.0%)	2(5.0%)

2.2 两组患者肝功能及 CPT 评分变化情况

治疗 4 周和 8 周后治疗组和对照组的肝功能均有明显改善。与对照组比较,治疗组在治疗 4 周和 8 周时 γ -GT, AKP, GLO 下降明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);2 组在 4 周和 8 周时胆红素下降程度无明显差异 ($P > 0.05$)。2 组 ALT 治疗后均明显下降,以 4 周时下降幅度明显,但

下降程度无明显差别 ($P > 0.05$);治疗 8 周时治疗组 ALT 下降较对照组明显 ($P < 0.05$),上述结果提示熊去氧胆酸降 ALT, γ -GT, AKP, GLO 的作用明显、持久。2 组在治疗 4 周时 CPT 评分均有下降,用药至 8 周时 CPT 评分下降不明显,2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 3)。

表 3 两组患者治疗 4 周和 8 周后肝功能及 CPT 评分变化情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of the liver functions and score of CPT in the 2 groups after 4 and 8 week treatment ($\bar{x} \pm s$)

指标	$d_{4周} = (X_{治疗前} - X_{治疗后})$		P	$d_{8周} = (X_{治疗前} - X_{治疗后})$		P
	治疗组	对照组		治疗组	对照组	
ALT/(U/L)	76.6 \pm 13.8	79.7 \pm 18.6	0.575	16.3 \pm 7.2	10.7 \pm 4.8	0.011
γ -GT/(U/L)	30.4 \pm 9.5	21.2 \pm 9.2	0.018	29.6 \pm 10.5	15.9 \pm 5.9	0.000
AKP/(U/L)	35.6 \pm 9.3	20.3 \pm 6.5	0.000	37.2 \pm 12.1	16.9 \pm 7.6	0.000
TBIL/(μ mol/L)	31.1 \pm 10.6	29.8 \pm 8.6	0.652	17.2 \pm 7.8	15.9 \pm 6.2	0.353
DBIL/(μ mol/L)	21.8 \pm 6.2	19.3 \pm 5.1	0.126	11.1 \pm 4.6	9.1 \pm 4.0	0.124
GLO/(g/L)	2.4 \pm 0.6	1.5 \pm 0.5	0.000	3.1 \pm 1.1	1.8 \pm 0.9	0.001
CPT 评分	1.3 \pm 0.5	1.1 \pm 0.7	0.394	0.5 \pm 0.3	0.4 \pm 0.3	0.829

2.3 两组患者 ALT, TBIL, γ -GT, AKP 和 GLO 复常率比较

治疗 4 周后治疗组和对照组患者 ALT, TBIL, γ -GT, AKP 和 GLO 复常率分别 75.0% 和 70.6%, 72.5% 和 67.6%, 56.3% 和 42.9%, 58.6% 和 40.0%, 14.3% 和 9.5%, 2 组各指标的复常率比较均无明显差异 ($P > 0.05$)。治疗 8 周后治

疗组和对照组患者 ALT, TBIL 和 GLO 的复常率分别为 88.9% 和 78.8%, 92.3% 和 82.9%, 22.0% 和 15.0%, 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 γ -GT, AKP 的复常率分别 83.9% 和 59.3%, 85.7% 和 56.0%, 治疗组高于对照组 ($P < 0.05$, 表 4), 表明熊去氧胆酸降低 γ -GT, AKP 的作用持久, 其效果优于茵栀黄治疗方案。

表 4 治疗 4 周和 8 周后两组肝功能各指标复常率比较

Tab. 4 The normalization rate of the liver functions in the 2 groups after 4 and 8 week treatment

指标	治疗 4 周		P	治疗 8 周		P
	治疗组	对照组		治疗组	对照组	
ALT 复常率	27/36(75.0%)	24/34(70.6%)	0.678	32/36(88.9%)	26/33(78.8%)	0.252
TBIL 复常率	29/40(72.5%)	25/37(67.6%)	0.637	36/39(92.3%)	29/35(82.9%)	0.376
γ -GT 复常率	18/32(56.3%)	12/28(42.9%)	0.301	26/31(83.9%)	16/27(59.3%)	0.036
AKP 复常率	17/29(58.6%)	10/25(40.0%)	0.172	24/28(85.7%)	14/25(56.0%)	0.017
GLO 复常率	6/42(14.3%)	4/42(9.5%)	0.500	9/41(22.0%)	6/40(15.0%)	0.421

3 讨论

熊去氧胆酸是一种亲水性胆汁酸, 可改变胆汁酸池中亲水胆汁酸和疏水胆汁酸的比率, 促进内源性胆汁酸如鹅去氧胆酸(CDCA)、石胆酸(LCA)的分泌, 改善胆汁淤积。目前主要用于原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化等胆汁淤积性肝病的治疗, 疗效较为肯定^[7-10]。研究^[11]报道: 熊去氧胆酸具有保护肝细胞膜和改善免疫的作用, 其作用机制可能与熊去氧胆酸调控肝细胞的细胞周期、凋亡和蛋白质生物合成有关。本研究发现熊去氧胆酸联合还原型谷胱甘肽和茵栀黄联合还原型谷胱甘肽两方案治疗乙型肝炎肝硬化患者的 4 周显效率和有效率之和分别为 95.3% 和 92.8%。治疗至 8 周时, 两组显效率均有增加, 表明两方案均可有效治疗乙型肝炎肝硬化。同时, 两方案有效降低了乙型肝炎肝硬化患者的 ALT, TBIL, DBIL, γ -GT, AKP 和 GLO 等水平。其中以熊去氧胆酸方案降低 γ -GT, AKP 和 GLO 的作用更为突出, 该组患者 γ -GT 和 AKP 的 8 周复常率高于茵栀黄组。上述结果表明熊去氧胆酸在治疗高 γ -GT 和 AKP 方面具有独特的优势。

γ -GT 和 AKP 的升高多与胆管上皮细胞、线粒体和微粒体的损伤以及肝内小胆管的淤胆有关, 熊去氧胆酸可能通过抑制疏水胆汁酸的界面活性作用, 使生物膜上的胆固醇和磷脂不易被溶解, 从而保护胆管上皮细胞、线粒体、微粒体和肝细胞。熊去氧胆酸还可改善肝细胞和胆管间的循环, 增加胆汁内碳酸氢盐含量, 稀释胆汁, 改善胆汁淤积, 从而发挥其在乙型肝炎肝硬化中明显降低 γ -GT 和 AKP 的独特优势。同时, 熊去氧胆酸可有效降低乙型肝炎肝硬化患者的胆红素, 其退黄效果与茵栀黄相似。但有趣的是, 在治疗过程中发现熊去氧胆酸在降酶方面作用明显而持久。治疗 4 周时, 熊去氧胆酸方案与茵栀黄方案的降酶作用相似; 而在治疗至 8 周时, 熊去氧胆酸治疗组患者的 ALT 仍有较明显而持续的下降, 该作用优于茵栀黄。这可能与熊去氧胆酸竞争性抑制疏水胆汁酸的细胞毒作用以及抑制肝细胞凋亡, 从而保护肝细胞膜有关。近年有研究^[12-13]报道: 熊去氧胆酸还可降低人外周血单核细胞、B 淋巴细胞产生的 IgM, IgA, IgG, IL-2 和 IFN- γ 等免疫球蛋白和炎性因子, 参与机体的免疫调节。本研究亦发现, 熊去氧胆酸组治疗前后 GLO 有较明显的下降, 提示熊去氧胆酸在乙型肝炎肝硬化的治疗中可能发挥了免疫调节作用。

综上所述,熊去氧胆酸通过保护肝细胞膜、改善淤胆及调节免疫,有效改善乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床症状和肝功能,其中更为突出的作用是熊去氧胆酸明显降低乙型肝炎肝硬化患者的 γ -GT, AKP 和 GLO 水平,并且在降酶方面作用持久而有效。因此,熊去氧胆酸在乙型肝炎肝硬化的治疗中具有独特疗效,值得临床应用。

参考文献:

- [1] Mas N, Tasci I, Comert B, et al. Ursodeoxycholic acid treatment improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (7): 1108-1111.
- [2] Festi D, Montagnani M, Azzaroli F, et al. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2007, 2 (2): 155-177.
- [3] Kuiper E M, Hansen B E, de Vries R A, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136 (4): 1281-1287.
- [4] Copaci I, Micu L, Iliescu L, et al. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid [J]. *Rom J Gastroenterol*, 2005, 14 (3): 259-266.
- [5] 中华医学会传染病寄生虫学会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华肝病杂志*, 2000, 8 (6): 324-329.
- Chinese Society of Infectious Diseases and Parasitology and Chinese Society of Hepatology of Chinese Medical Association.
- The strategy for prevention and therapy of viral hepatitis [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2000, 8 (6): 324-329.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- ZHENG Xiaoyu. Guidance principle of clinical study on new drug of traditional Chinese medicine [M]. Beijing: Chinese Medical and Pharmaceutical Science Press, 2002.
- [7] Kitiyakara T, Chapman R W. Chemoprevention and screening in primary sclerosing cholangitis [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84 (991): 228-237.
- [8] Crosignani A, Battezzati P M, Invernizzi P, et al. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (21): 3313-3327.
- [9] Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis [J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, 3 (6): 318-328.
- [10] Charatcharoenwitthaya P, Lindor K D. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2006, 8 (1): 75-82.
- [11] Castro R E, Soló S, Ma X, et al. A distinct microarray gene expression profile in primary rat hepatocytes incubated with ursodeoxycholic acid [J]. *J Hepatol*, 2005, 42 (6): 897-906.
- [12] Miyaguchi S, Mori M. Ursodeoxycholic acid (UDCA) suppresses liver interleukin 2 mRNA in the cholangitis model [J]. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52 (62): 596-602.
- [13] Kikuchi K, Hsu W, Hosoya N, et al. Ursodeoxycholic acid reduces CpG-induced IgM production in patients with primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2009, 39 (5): 448-454.

(本文编辑 彭敏宁)