

- Neural Regen Res. 2021, 16(5): 967-971.
- (8) 王邢琦, 王婷, 许金红, 等. 新型眼用硝酸毛果芸香碱六角液晶凝胶的制备和评价 (J). 中国药学杂志, 2022, 57(4): 284-294.
- (9) 赵波, 张勤, 刘君. 经小梁切除术、玻璃体腔内注射雷珠单抗联合治疗新生血管性青光眼前临床效果及对视力和眼压的影响 (J). 解放军医药杂志, 2022, 34(4): 81-83.
- (10) Hashempoor S, Ghaheeri M, Kahrizi D, et al. Effects of different concentrations of mannitol on gene expression in *Stevia rebaudiana* Bertoni (J). Cellular and molecular biology, 2018, 64(2): 28-31.
- (11) Hu JA, Zhang H, Zhou S, et al. Characterization of a novel regulatory pathway for mannitol metabolism and its coordination with biofilm formation in *Mycobacterium smegmatis* (J). J Genet Genomics, 2018, 45(9): 477-488.
- (12) 赵清利. 凉血止血开窍法合甘露醇治疗急性出血性脑中风探讨 (J). 世界中西医结合杂志, 2016, 11(9): 1297-1300.
- (13) Levin M, Cohen N. The effects of aging on the mechanical properties of the vitreous (J). Journal of Biomechanics, 2021, 15(119): 110-310.
- (14) 张玉秋, 黄志强, 廖翠丽, 等. 降眼压药物治疗青光眼镜状体炎综合征的临床体会 (J). 内蒙古医学杂志, 2018, 50(11): 1321-1322.
- (15) Nosé RM, Daga FB, Nosé W, et al. Optical coherence tomography analysis of hydrofluoric acid decontamination of human cornea by mannitol solution (J). Burns: Including Thermal Injury, 2017, 43(2): 424-428.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)09-0090-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.09.027

多烯磷脂酰胆碱联合腺苷蛋氨酸治疗非酒精性脂肪性肝炎的效果

王 静 郑晓永 张 嫣 李鸿彬

(河南省直第三人民医院, 河南 郑州 450000)

〔摘 要〕 目的: 探究多烯磷脂酰胆碱联合腺苷蛋氨酸治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 患者对肝功能及氧化应激反应的影响。方法: 纳入河南省直第三人民医院 2019 年 9 月至 2021 年 6 月收治的 72 例 NASH 患者, 按随机数字表法分为对照组 36 例和观察组 36 例。对照组给予多烯磷脂酰胆碱治疗, 观察组加用腺苷蛋氨酸, 均持续治疗 6 个月, 比较两组患者的治疗效果、肝功能、氧化应激反应、血脂水平及不良反应。结果: 观察组治疗总有效率 (94.44 %) 高于对照组 (75.00 %), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗前, 两组患者肝功能、氧化应激反应、血脂水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组治疗后谷氨酰转氨酶 (GGT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆汁酸 (TBA)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、丙二醛 (MDA) 水平低于对照组, 超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗后总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL) 水平均低于对照组, 高密度脂蛋白 (HDL) 水平高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗期间均未出现严重不良反应。结论: 多烯磷脂酰胆碱联合腺苷蛋氨酸治疗 NASH 患者效果确切, 能够改善肝功能, 减轻氧化应激反应, 调节血脂水平, 且安全性高。

〔关键词〕 非酒精性脂肪性肝炎; 多烯磷脂酰胆碱; 腺苷蛋氨酸; 肝功能; 氧化应激反应; 血脂

〔中图分类号〕 R 575.1 〔文献标识码〕 B

非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 是由脂肪在肝脏细胞堆积引起的肝脏炎症性疾病, 随着人们生活习惯、饮食等改变, 其发病率持续升高。

NASH 早期一般无明显症状, 随着病情进展、肝脏损伤的加重, 可能会诱发疲劳、体质量减轻、右上腹部疼痛等, 严重影响患者健康^[1]。临床尚无特效药物治疗 NASH,

〔收稿日期〕 2022 - 03 - 09

〔作者简介〕 王静, 女, 主治医师, 主要从事消化肿瘤内科工作。

多采用增加运动、摄入避免肝损伤药物、控制饮食等方式,可在一定程度上减轻临床症状,但病情控制稳定性欠佳,极易发展为肝硬化,威胁患者生命安全^[2]。相关研究显示,脂质过氧化异常所引起的自由基损伤的 NASH 发生、发展过程中具有重要作用。多烯磷脂酰胆碱能够抑制过氧化脂质形成,临床多用于肝病辅助治疗^[3]。腺苷蛋氨酸为临床常用保肝药物,可消除因腺苷酸合成酶降低造成的代谢阻滞,促进胆汁生理功能恢复^[4]。但目前临床对于两种药物治疗 NASH 的效果相关研究报道较少,其具体效果还有待进一步研究。基于此,本研究选择 2019 年 9 月至 2021 年 9 月河南省直第三人民医院收治的 NASH 患者 72 例,通过分组对照,分析多烯磷脂酰胆碱联合腺苷蛋氨酸对患者肝功能及氧化应激反应的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 9 月至 2021 年 6 月河南省直第三人民医院收治的 NASH 患者 72 例,按随机数字表法分为两组,各 36 例。对照组男 20 例,女 16 例;年龄 42~68 岁,平均年龄 (55.24 ± 6.37) 岁;病程 1~6 年,平均病程 (3.24 ± 0.73) 年;体质量指数 $19.8 \sim 29.6 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,平均体质量指数 $(24.73 \pm 1.45) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$;合并症:9 例高血压,3 例糖尿病,18 例血脂异常,21 例肥胖。观察组男 22 例,女 14 例;年龄 40~69 岁,平均年龄 (55.31 ± 6.42) 岁;病程 1~6 年,平均病程 (3.19 ± 0.71) 年;体质量指数 $19.6 \sim 29.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,平均体质量指数 $(24.75 \pm 1.37) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$;合并症:11 例高血压,4 例糖尿病,17 例血脂异常,20 例肥胖。两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获医学伦理委员会审批(K201915)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 NASH 诊断标准符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》^[5];对本研究用药耐受;免疫功能正常;知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 在本研究开展期间参与其他治疗方案;药物性肝损伤;精神障碍,基本认知、沟通能力异常;处于妊娠、哺乳期;伴有其他慢性肝病;临床资料不完整,研究无法持续进行。

1.3 方法

两组患者均给予控制热量摄入、有氧运动、调整饮食结构等基础治疗,若患者合并糖尿病或血糖水平持续升高则予以针对性降糖治疗。

1.3.1 对照组 给予多烯磷脂酰胆碱(成都天台山制药有限公司,国药准字 H20057684)治疗,前 1 个月

以静脉滴注方式给药,剂量为 $930 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,1 次 $\cdot \text{d}^{-1}$,之后调整为口服多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲制药有限公司,国药准字 H20059010), $456 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$,3 次 $\cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.3.2 观察组 在对照组治疗方法的基础上加用腺苷蛋氨酸(浙江震元制药有限公司,国药准字 H20143203)治疗,前 1 个月以静脉滴注方式给药,剂量为 $500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,1 次 $\cdot \text{d}^{-1}$,然后调整为口服丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20133197), $500 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$,1 次 $\cdot \text{d}^{-1}$ 。

两组患者均持续治疗 6 个月。

1.4 观察指标

比较两组患者治疗效果、肝功能、氧化应激反应、血脂水平及不良反应。

1.4.1 治疗效果 治疗 6 个月后根据患者临床症状评分评估,将各项临床症状按严重程度分为重度、中度、轻度、无症状,评分分别为 3 分、2 分、1 分、0 分。治疗后患者临床症状积分下降等级 ≥ 2 个,肝功能酶学指标均已恢复至正常范围,或下降均 $> 50\%$,总胆固醇(total cholesterol, TC)下降 $> 20\%$,三酰甘油(triglyceride, TG)下降 $> 30\%$ 视为显效;治疗后患者临床症状积分仅下降 1 个等级,肝功能酶学指标尚未恢复至正常范围,但下降 $25\% \sim 50\%$, $10\% \leq \text{TC} \leq 20\%$, $20\% \leq \text{TG} \leq 30\%$ 视为有效;治疗后患者临床症状积分未下降,肝功能酶学指标、血脂等均未达上述标准视为无效。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 肝功能 治疗前、治疗 6 个月采用全自动生化分析仪(上海西门子医学诊断产品有限公司,型号:Dimension RxL Max HM,国食药监械 2007 第 2401830 号)检测谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)水平。

1.4.3 氧化应激反应 治疗前、治疗 6 个月抽取患者晨起 5 mL 静脉血(空腹状态下),离心分离出血清,通过酶联免疫法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平。

1.4.4 血脂水平 治疗前、治疗 6 个月抽取患者晨起 5 mL 静脉血(空腹状态下),采用上述全自动生化分析仪检测 TC、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、TG、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平。

1.4.5 不良反应 统计两组患者治疗期间的不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 肝功能、氧化应激反应、血脂等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 治疗效果、不良反应等计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较

观察组的治疗总有效率较对照组更高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者的治疗效果比较 ($n = 36, n(\%)$)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	10(27.78)	17(47.22)	9(25.00)	27(75.00)
观察组	13(36.11)	21(58.33)	2(5.56)	34(94.44) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后的肝功能比较

治疗前, 两组患者的肝功能各项指标水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组治疗后的 GGT、AST、TBA、ALT 水平低于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的肝功能比较 ($n = 36, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	GGT/U · L ⁻¹	AST/U · L ⁻¹	TBA/μmol · L ⁻¹	ALT/U · L ⁻¹
对照组	治疗前	126.83 ± 15.31	85.72 ± 8.43	31.52 ± 3.67	83.21 ± 7.54
	治疗后	95.43 ± 10.11 ^b	58.92 ± 5.14 ^b	28.64 ± 2.25 ^b	56.25 ± 5.32 ^b
观察组	治疗前	125.42 ± 15.24	84.26 ± 8.37	32.63 ± 3.47	84.33 ± 7.51
	治疗后	52.73 ± 6.93 ^{bc}	33.45 ± 3.29 ^{bc}	22.10 ± 2.16 ^{bc}	32.56 ± 3.84 ^{bc}

注: GGT 一谷氨酰转氨酶; AST 一天冬氨酸氨基转移酶; TBA 一总胆汁酸; ALT 一丙氨酸氨基转移酶。与同组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的氧化应激反应指标比较

治疗前, 两组患者的氧化应激反应指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组治疗后的 MDA 水平较对照组低, SOD、GSH-Px 水平均较对照组高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的氧化应激反应指标比较 ($n = 36, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	MDA/μmol · L ⁻¹	SOD/μU · L ⁻¹	GSH-Px/U · L ⁻¹
对照组	治疗前	6.82 ± 1.23	122.46 ± 15.04	129.93 ± 12.88
	治疗后	5.24 ± 0.67 ^d	156.82 ± 16.43 ^d	149.06 ± 15.54 ^d
观察组	治疗前	6.95 ± 1.26	124.07 ± 15.36	130.12 ± 12.79
	治疗后	4.43 ± 0.58 ^{de}	170.30 ± 17.62 ^{de}	160.09 ± 15.89 ^{de}

注: MDA 一丙二醛; SOD 一超氧化物歧化酶; GSH-Px 一谷胱甘肽过氧化物酶。

与同组治疗前比较, ^d $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^e $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后的血脂水平比较

治疗前, 两组患者的血脂水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组患者的 TC、TG、LDL 水平均低于对照组, HDL 水平高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后的血脂水平比较

($n = 36, \bar{x} \pm s, \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	时间	TC	HDL	TG	LDL
对照组	治疗前	6.26 ± 0.69	0.93 ± 0.16	4.01 ± 0.46	4.39 ± 0.52
	治疗后	4.29 ± 0.50 ^f	1.32 ± 0.27 ^f	2.36 ± 0.29 ^f	3.14 ± 0.39 ^f
观察组	治疗前	6.22 ± 0.71	0.91 ± 0.14	3.96 ± 0.44	4.35 ± 0.54
	治疗后	3.36 ± 0.42 ^{fg}	1.64 ± 0.20 ^{fg}	1.61 ± 0.22 ^{fg}	2.23 ± 0.27 ^{fg}

注: TC 一总胆固醇; HDL 一高密度脂蛋白; TG 一三酰甘油; LDL 一低密度脂蛋白。

与同组治疗前比较, ^f $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^g $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者的不良反应比较

两组患者治疗期间均未出现严重不良反应。

3 讨论

NASH 是除饮酒因素外由多种病因引起的临床病理综合征, 以肝内脂肪过度蓄积为典型特点, 发病机制较为复杂。现代医学将脂质过氧化、氧应激为中心的“二次打击”作为 NASH 的主要发病机制, 若治疗不及时, 可能会引起肝纤维化、肝硬化、肝癌等严重情况, 对患者生命安全造成威胁^[6]。临床治疗 NASH 尚无特效药物, 多采取综合治疗策略, 包括抗氧化、抗纤维化、调节糖脂代谢等治疗, 但整体效果欠佳, 在控制病情进展中作用有限^[7]。

NASH“二次打击”中氧化应激是主要致病因素, 其中 MDA 是膜脂过氧化主要代谢产物; SOD 能够有效清除人体内有氧自由基, 若人体肝脏内 SOD 水平下降, 则表明抗氧化能力降低, 肝细胞膜磷脂易被细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 氧化, 使得肝细胞功能、结构被破坏; GSH-Px 是机体广泛存在的重要过氧化物分解酶, 能够清除脂类氢过氧化物, 进而有效保护细胞膜相关结构、功能^[8]。本研究结果显示, 观察组治疗总有效率较对照组高, GGT、AST、TBA、ALT 和 MDA 水平均较对照组低, SOD、GSH-Px 水平均较对照组高, TC、TG、LDL 水平均较对照组低, HDL 水平较对照组高, 两组均未出现严重不良反应, 表明对 NASH 患者采用多烯磷脂酰胆碱联合腺苷蛋氨酸在减轻氧化应激反应、降低血脂、改善肝功能等方面效果确切, 且具有较高安全性。徐成军等^[9]研究结果显示, 多烯磷脂酰胆碱联合

腺苷蛋氨酸治疗 NASH 疗效确切,能够有效调节血脂,减轻临床相关症状,且用药安全,与本研究结果具有一致性。其原因多烯磷脂酰胆碱为生理性磷脂,自大豆中提取,能够促进肝细胞再生,减轻细胞脂肪变性,并可提高各种磷脂依赖性酶活性,有效保护肝脏功能。同时,多烯磷脂酰胆碱调脂效果较好,能够将胆固醇转化为可移动形式,改善肝脏脂质代谢,进而减轻肝细胞脂肪变性^[10]。临床研究发现,多烯磷脂酰胆碱能够抑制氧化应激、脂质过氧化,利于减轻由二者引起的“二次打击”,修复受损肝细胞膜,使肝细胞膜流动性变快,进而促进患者体内脂肪快速分解,预防脂肪大量堆积,并可有效抑制炎症纤维化、肝细胞变性,促使受损转氨酶、肝细胞功能复常。腺苷蛋氨酸参与多种酶促转甲基、转巯基过程,可通过巯基反应促进肝脏排毒,并可经过质膜磷甲基化调节肝细胞流动性,在排毒过程中合成硫化物等物质,用于 NASH 患者中可补充肝脏活动分子,进而改善肝功能,减轻有毒物质对肝脏造成的损害^[11]。腺苷蛋氨酸多重作用的机制,除参与机体氧化应激反应外,尚能够调节机体肝细胞 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶,使细胞膜处于稳定状态,利于保护细胞骨架。腺苷蛋氨酸还能够增加机体肝脏牛磺酸浓度,有效抑制细胞凋亡,并参与氨基酸代谢,能够促进机体肝细胞再生,抑制多种生物学活性^[12]。在多烯磷脂酰胆碱治疗基础上联合应用腺苷蛋氨酸治疗 NASH,可互相补充,从多途径协同调节肝脏脂质代谢及血脂水平,减少肝脏脂类的积累,达到保肝、降酶等多种效果。本研究存在样本容量小等局限性,仅涉及肝功能、氧化应激反应、血脂等指标,缺乏分子生物学、组织病理学等方面依据,且未对临床远期疗效进行评价,临床尚需进一步深入研究。分析联合用药多烯磷脂酰胆碱联合腺苷蛋氨酸的潜在机制,旨在为临床提供更为可靠的参考。

综上所述,在 NASH 患者中采用多烯磷脂酰胆碱联合腺苷蛋氨酸联合治疗,能够有效抑制氧化应激反应,调节血脂水平,加快肝功能改善,增强临床疗效,安全可靠。

〔参考文献〕

- (1) 谢伟. 更昔洛韦联合腺苷蛋氨酸对巨细胞病毒感染性肝炎患儿肝功能与不良反应发生的影响 (J). 中国妇幼保健, 2021, 36(23): 5458-5461.
- (2) 刘炉香, 赵园, 龙思琴, 等. 酪酸梭菌活菌胶囊辅助治疗对非酒精性脂肪肝病者氧化应激损伤的保护作用 (J). 中国微生态学杂志, 2020, 32(10): 1186-1189.
- (3) 韩博, 余建波, 李继勇, 等. 腺苷蛋氨酸干预对乙型肝炎病毒携带者体外循环心脏术后肝功能的影响 (J). 中国医药, 2020, 15(10): 1526-1530.
- (4) 陈宏伟, 杨孙虎. 异甘草酸镁联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸对原发性肝癌介入术后肝功能及预后的影响 (J). 医学临床研究, 2020, 37(2): 199-202.
- (5) 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年修订版) (J). 现代医药卫生, 2011, 27(5): 641-644.
- (6) 李硕熙. 连葵护肝汤对非酒精性脂肪性肝炎氧化应激及炎症因子水平的影响 (J). 湖南中医药大学学报, 2020, 40(7): 892-896.
- (7) 习晓丽, 叶美玲. 绞股蓝总苷胶囊对非酒精性脂肪性肝病病人糖脂代谢、氧化应激水平及肝纤维化指标的影响 (J). 安徽医药, 2022, 26(4): 824-828.
- (8) 赵琳, 任郭侠, 张锦博, 等. 自拟肝痹汤联合多烯磷脂酰胆碱治疗抗结核药所致急性药物性肝炎的临床观察 (J). 中国中医急症, 2019, 28(9): 1641-1643.
- (9) 徐成军, 周素珍, 杨静静, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合腺苷蛋氨酸治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察 (J). 河北医药, 2019, 41(1): 62-65.
- (10) 彭丹, 王小曼, 冯昌齐, 等. 双环醇联合多烯磷脂酰胆碱治疗抗结核药物性肝损伤的疗效 (J). 西北药学杂志, 2021, 36(3): 467-470.
- (11) 周杰, 黄焕军, 王娟. 脂溶性维生素注射液联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病伴胆汁淤积患者的效果及对血清 sVCAM-1、PLTP 水平的影响 (J). 临床和实验医学杂志, 2019, 18(5): 508-512.
- (12) 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.