

• 药物与临床 •

护肝片与熊去氧胆酸联合治疗肾移植后药物性肝损害

孙成春, 郝俊文, 王景祥, 李慎勤(济南军区总医院药理科, 济南 250031)

摘要: 目的: 评价护肝片与熊去氧胆酸联用对肾移植后药物性肝损害的疗效。方法: 50例肾移植术后肝功能异常的患者, 口服护肝片4片, tid, 熊去氧胆酸1~2片, tid。疗程为1~3个月。必要时停用Aza。结果: 有29例(58%)治愈, 13例(26%)好转, 8例(16%)无效。肝功能异常患者治疗前后血清TBil、DBil、IBil、CsA浓度均有显著性差异($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$), 而其肾功能无明显变化。结论: 护肝片与熊去氧胆酸联合应用对肾移植后药物性肝损害有一定的疗效。

关键词: 护肝片; 熊去氧胆酸; 肾移植; 药物性; 肝损害

中图分类号: R975⁺.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2001)-03-0131-02

近年来, 肾移植受者术后应用抗排斥反应药物所致的药物性肝损害屡有报道^[1~3], 有关药物肝损害机理方面的研究有一定的进展^[4,5], 目前认为这种药物性肝毒性为环孢素A(CsA)与硫唑嘌呤(Aza)联用所致。但临床上药物治疗目前尚无确切的治疗方法, 我院目前主要采用护肝片与熊去氧胆酸联合治疗肾移植后药物性肝损害, 收到一定的疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

肾移植受者50例, 男43例, 女7例, 年龄20~56a, 平均(39±9)a, 原发病1例为肾囊肿, 1例为痛风, 其余均为慢性肾小球肾炎, 病程2月~12年。术前肝功能检查各项指标均正常, 乙型肝炎表面抗原(HbsAg)、乙型肝炎病毒(HBV)及丙型肝炎病毒(HCV)均为阴性。手术后出现肝功能异常的时间为25d~4.8年, 平均为(9.95±12.44)mo, 具体时间: 3个月内12例, 3月~5月17例, 6月~11月11例, 1年~2年7例, 2年~5年4例。

1.2 免疫抑制剂应用方案

全部病例于手术后3d开始服用环孢素A(CsA), 起始用量为8mg/kg·d, 以后每2wk减量1mg/(kg·d), 至3~4mg/(kg·d)维持, 并根据血药浓度适当调整CsA用量。本组病例中以CsA+MMF(霉酚酸酯)+Pred(泼尼松)三联用药方案者7例, CsA+Aza(硫唑嘌呤)+Pred三联药物者43例, 其中因Aza不良反应而停用Aza者8例, 有3例换成MMF, 2例换成百令胶囊, 其余3例用CsA+Pred二联用药。

定期检查患者的肝、肾功能及CsA全血浓度。用FPIA法测定CsA全血浓度。CsA试剂盒、TDX全自动

荧光偏振免疫分析仪均为美国ABBOTT公司产品。

1.3 药物肝毒性诊断标准

排除其他原因所致的肝功能异常, 血清总胆红素(TBil, 正常范围: 0~21μmol/L)、直接胆红素(DBil, 正常范围, 0~4μmol/L)及间接胆红素(IBil, 正常范围0~17μmol/L)三项指标至少有一项高于正常值, 或伴有血清ALT升高(参考值: 0~40U/L), 试行CsA减量或停用Aza后至少有暂时性的改善或消退。

1.4 治疗方法

当病人出现肝功能异常时, 口服护肝片(黑龙江省五常制药厂, 0.35g/片)4片, tid, 熊去氧胆酸(中外合资镇江吉贝尔药业有限公司, 500mg/片)1~2片, tid。疗程为1~3个月。必要时停用Aza。

1.5 疗效标准

①治愈: 治疗结束时TBil、DBil、IBil及ALT恢复正常; ②好转: TBil、DBil、IBil及ALT下降大于50%, 未恢复正常; ③无效: TBil、DBil、IBil及ALT不下降或继续上升者。

1.6 统计学处理

用SPSS统计软件对两组数据进行配对t检验。

2 结果

50例应用药物治疗的肝毒性患者, 29例(58%)治愈, 13例(26%)好转, 8例(16%)无效。

50例患者有121次肝功能异常, 其治疗前后血清TBil、DBil、IBil、CsA浓度均有显著性差异($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$), 而其肾功能无明显变化。结果见表1。

在本组50例病人中, 仅有7例病人的ALT升高, 范围为50~99U/L。这时需加用联苯双酯10粒, 3次/d方能有效。

表 1 治疗前后各项指标变化情况($n=121$)

	治疗前	治疗后
CsA 剂量(mg/kg)	4.48±1.37	4.17±0.86
CsA 浓度($\mu\text{g/L}$)	384.64±145.66	268.81±92.96 [*]
TBil($\mu\text{mol/L}$)	25.94±10.28	14.58±3.60 [*]
DBil($\mu\text{mol/L}$)	8.75±4.65	2.70±1.08 [*]
IBil($\mu\text{mol/L}$)	17.16±8.28	11.94±3.19 [*]
CRE($\mu\text{mol/L}$)	129.17±37.66	123.50±25.50
BU N(mmol/L)	7.81±3.25	7.53±2.98

治疗前后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

应用 CsA 后显著地提高了器官移植的存活率。但 CsA 的不良反应尤其是肝毒性的发病率较高已经越来越受到人们的关注,而且常常存在 CsA 与 Aza 联用导致药物性肝损害,目前尚缺乏有效的治疗方法。

护肝片为中药五味子提取物,浸膏中的主要成分为五味子乙素,主要功能为疏肝理气,健脾消食,对药物引起的谷丙转氨酶升高有明显的降低作用,对药物引起的肝脏损伤,有显著的修复作用。动物实验证明五味子的提取物具有抗肝毒性、抗氧化和解毒作用,对实验性肝损伤具有保护作用^[6]。熊去氧胆酸可增加胆汁酸的分泌,同时导致胆汁酸成分的变化,具有利胆作用。而 CsA 与 Aza 的肝毒性主要表现为血清胆红素水平及 ALT 升高,并造成肝细胞的损伤^[1~4]。护肝片与熊去氧胆酸联合应用,可以起到护肝利胆的作用。本文结果表明用这两种药物治疗 50 例病人治愈率 58%,好转率 26%,总有效

率为 84%。

CsA 主要在肝脏内代谢,其代谢产物及原形药物主要通过胆道排泄,仅有不到 5% 是由肾脏排泄,因此肝脏功能的好坏直接关系到 CsA 的代谢及排泄。CsA 不良反应之一为肝毒性,可导致肝细胞内胆汁淤积,影响 CsA 的代谢与排泄,使其血药浓度显著升高,较高的 CsA 血浓度又加重了其肝毒性,形成恶性循环。从本组资料看,发生肝毒性的患者其 CsA 血药浓度显著高于肝功能正常时,因此 CsA 血药浓度显著升高可能提示肝功能异常。需及时应用保肝利胆的药物,并适当减少 CsA 的剂量。通过上述措施,使 CsA 血药浓度降至正常治疗范围内,患者的肝脏功能恢复正常。

不良反应:本组治疗病例中有 7 例出现轻微的胃肠道反应,所有病例均无严重不良反应发生。

参考文献:

- [1] 曹晓芝,孙成春,王景祥. 68 例肾移植病人用环孢素及硫唑嘌呤出现肝损害[J]. 新药与临床, 1997, 16(4): 235.
- [2] 孙成春,郝俊文,王景祥. 硫唑嘌呤致药物性肝损害及处理[J]. 前卫医药杂志, 1997, 14(2): 105.
- [3] 孙成春,郝俊文,朱丽青,等. 肾移植后监测环孢素 A 全血浓度的临床意义[J]. 中国临床药理学杂志, 1998, 7(5): 240~3.
- [4] 郝俊文,孙成春,李慎勤,等. 环孢素 A 与硫唑嘌呤对大鼠肝毒性比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 1996, (2): 88.
- [5] 孙成春,袁成,郝俊文,等. 硫对硫唑嘌呤引起小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 1996, 12(2): 176.
- [6] 国植,徐莉. 五味子:临床应用的药理学基础[J]. 国外医药植物药分册, 2000, 15(4): 139. 收稿日期: 2000-11-14

• 药物不良反应 •

非诺贝特片引起皮炎 2 例

高毅, 铁景沪 (海军杭州疗养院, 杭州 310002)

关键词: 非诺贝特; 皮炎

中图分类号: R972⁺.6

文献标识码: D

文章编号: 1006-0111(2001)03-0132-01

1 临床资料

患者 1, 男, 50a, 本院工作人员, 2000 年 1 月 18 日口服非诺贝特片(宜兴前进制药厂产品, 批号 9907231)。患者 2, 男, 55 岁, 本院工作人员, 2000 年 1 月 20 日口服非诺贝特片。于 3d 后, 暴露于外的皮肤, 如颈部、颜面部、眼睑部、双手均出现瘙痒, 停药后不久自愈。患者在服本药期间未服用其它任何药物和特殊食物。

2 讨论

非诺贝特片为氯贝丁酯类降血脂药, 一般治疗 8wk 后, 转氨酶偶见轻度上升, 未见有皮疹反应报道。

两患者于 2 年前均曾口服非诺贝特片有 1 年时间, 但未出现任何不良反应, 2 年后, 再次服用均出现相同过敏反应。考虑其以往用药史, 加之身体双侧均出现过敏症状, 很可能是非诺贝特片所引起的变态反应。

收稿日期: 2001-01-09