

· 药物与临床 ·

## 腺苷蛋氨酸治疗慢性乙型肝炎伴胆红素升高疗效观察

邬亚妙<sup>a</sup>, 姜秀浓<sup>b</sup> (宁波市第二医院, a. 药学部; b. 肝炎四科, 浙江 宁波 315010)

**[摘要]** **目的** 观察腺苷蛋氨酸治疗慢性乙型肝炎伴胆红素升高的临床疗效及安全性。**方法** 符合诊断标准的 69 例患者随机分为治疗组 34 例与对照组 35 例。治疗组采用注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗, 对照组采用苦黄注射液治疗, 4 周为 1 个疗程, 比较两组疗效及安全性。**结果** 治疗组总有效率为 91.2%, 疗效明显优于对照组的 68.6% ( $P < 0.05$ ), 且治疗后治疗组血清 ALT、血清胆红素、TBA 等肝功能指标改善程度明显优于对照组 ( $P < 0.01$ ); 治疗组未发生药品不良反应, 对照组发生 3 例药品不良反应。**结论** 腺苷蛋氨酸治疗慢性乙型肝炎伴胆红素升高临床疗效及安全性优于苦黄。

**[关键词]** 慢性乙型肝炎; 高胆红素血症; 腺苷蛋氨酸; 苦黄注射液

**[中图分类号]** R975

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2015)05-0457-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.05.021

## Effect of S-adenosylmethionine (SAM) on the treatment of chronic hepatitis B with hyperbilirubinemia

WU Yamiao<sup>a</sup>, JIANG Xiunong<sup>b</sup> (Ningbo Second Hospital, a. Department of Pharmacy; b. No. 4 Department of Hepatitis, Ningbo 315010, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical efficiencies and safeties of S-adenosylmethionine (SAM) in treatment of 34 patients with chronic hepatitis B complicated hyperbilirubinemia. **Methods** Patients which meet the diagnostic criteria were randomized into the group with treatment of SAM (the treatment group, 34 cases) and the group with Kuhuang injection (the contrast group, 35 cases), 4 weeks for a course of treatment. The clinical efficacies and safeties were observed in the two groups. **Results** Compared with the contrast group, the overall efficiency was better in the treatment group (91.2% vs 68.6%,  $P < 0.05$ ), and the curative effects of serum ALT, serum bilirubin, TBA levels were better in the treatment group after treatment ( $P < 0.01$ ). There were no adverse drug reactions in the treatment group and 3 cases with adverse drug reactions in the contrast group. **Conclusion** The clinical efficiencies and safeties of SAM treatment in patients with chronic hepatitis B complicated hyperbilirubinemia were better than that of Kuhuang injection.

**[Key words]** chronic hepatitis B; hyperbilirubinemia; adenosylmethionine; Kuhuang injection

慢性乙型肝炎伴胆红素升高可损伤肝细胞及毛细胆管, 时常合并肝内胆汁淤积, 病程长, 消退慢, 容易进展到肝硬化或重型肝炎, 因此降低胆红素是改善慢性乙型肝炎患者预后的关键。腺苷蛋氨酸是一种用于治疗肝内胆汁淤积的药物, 它是存在于人体中的生理分子, 参与体内一系列重要生化反应, 在人体组织代谢中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。目前, 国内外都比较重视腺苷蛋氨酸在治疗高胆红素血症中的作用<sup>[2]</sup>。苦黄注射液是中药复方注射剂, 临床上广泛用于黄疸型肝炎的治疗, 并获得较好疗效; 但在临床应用过程中亦可见药品不良反应<sup>[3]</sup>。笔者应用腺苷蛋氨酸治疗慢性乙型肝炎伴胆红素升高, 并与苦黄

注射液进行对照, 取得较好疗效且安全性好, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 病例资料** 选择宁波市第二医院肝炎四科 2011 年 10 月至 2013 年 3 月收治的慢性乙型肝炎伴胆红素升高住院患者 69 例, 诊断均符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准<sup>[4]</sup>, 采用随机数字表法分为两组, 治疗组 34 例, 男 24 例, 女 10 例, 平均年龄 (43.5 ± 4.2) 岁; 对照组 35 例, 男 24 例, 女 11 例, 平均年龄 (42.7 ± 3.9) 岁。两组性别组成、年龄、肝功能检测指标 [丙氨酸转氨酶 (ALT)、血清总胆红素 (TBIL)、血清直接胆红素 (DBIL)、血清间接胆红素 (IBIL)、血清总胆汁酸 (TBA)] 等方面无显著性差异, 具有可比性 ( $P > 0.05$ )。

**[作者简介]** 邬亚妙, 本科, 副主任药师。研究方向: 医院药学。Tel: 13989370721; E-mail: wuyamiao0408@126.com

**1.2 治疗方法** 治疗组注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(意大利雅培制药厂,规格:0.5 g,批号:04S338E02)1.0 g+5% GS 250 ml,静脉滴注,qd;对照组苦黄注射液(江苏常熟雷允上制药有限公司,规格:10 ml,批号:1106011)30 ml+5% GS 250 ml 静脉滴注,qd。两组同时使用促肝细胞生长素、复方甘草酸苷注射液、口服水飞蓟素片等其他护肝对症处理,治疗过程中观察患者症状缓解情况及药品不良反应,定期复查肝功能等。4 周为 1 个疗程,1 个疗程后评价疗效。治疗方案经患者知情同意。

**1.3 疗效标准**<sup>[5]</sup> 显效:疗程结束时肝功能恢复正常或接近正常,临床症状消失;好转:疗程结束时 TBIL 较治疗前明显下降(>50%),症状、体征及肝功能均有好转;无效:症状、体征及肝功能均无好转或死亡。总有效率(%)=显效率+有效率。

**1.4 统计学方法** 所有数据均采用 SPSS17.0 软件进行分析,连续性正态分布资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用独立样本 *t* 检验;率的比较采用卡

方检验或 Fisher 精确概率法; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组疗效比较** 治疗组总有效率为 91.2%,对照组为 68.6%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者临床有效率比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	34	23(67.7)	8(23.5)	3(8.8)	31(91.2)*
对照组	35	15(42.9)	9(25.7)	11(31.4)	24(68.6)

\*  $\chi^2=5.449, P=0.034$ , 与对照组比较

治疗后两组 ALT、TBIL、TBA 均有显著改善( $P<0.05$ ),治疗组改善程度明显优于对照组( $P<0.05$ ),并以 DBIL 的下降更为显著。见表 2。

**2.2 药品不良反应比较** 治疗组未发生药品不良

表 2 两组患者治疗前后肝功能改善情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	ALT(U/L)	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	IBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	TBA( $\mu\text{mol/L}$ )
治疗组					
治疗前	245.5±45.6	95.2±11.2	45.1±3.8	50.4±6.8	113.5±11.8
治疗后	55.6±23.1	21.5±10.4	7.3±1.2	15.6±2.3	23.5±8.2
对照组					
治疗前	253.5±48.2	92.3±12.1	43.8±3.2	49.6±6.3	115.2±11.5
治疗后	89.2±24.3**	38.2±10.1**	11.5±2.1**	22.7±3.8**	40.3±7.9**
<i>t</i>	5.88	6.77	10.16	9.36	8.67

\*\*  $P<0.01$ , 治疗组与对照组治疗后比较

反应,对照组共发生 3 例药品不良反应,其中 1 例出现注射部位疼痛,减慢滴注速度后症状减轻,患者可耐受;2 例为过敏性皮疹,症状较轻,口服氯苯那敏片后症状消失,继续治疗。

## 3 讨论

腺苷蛋氨酸是存在于各种生物体内的天然物质,主要作为甲基供体参与各种酶促转甲基过程,能使质膜磷脂甲基化,调节肝脏细胞膜的流动性,促进肝内多种物质的解毒<sup>[6]</sup>。腺苷蛋氨酸增加内源性解毒过程中巯基的合成,促进半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽和辅酶 A 的代谢,从而减少胆汁淤积<sup>[7]</sup>。当体内腺苷蛋氨酸缺乏,致使  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP 酶的泵功能下降,最终导致肝细胞内的胆汁淤积。因此,补充腺苷蛋氨酸,有利于提高肝细胞处理胆红素的能力,减轻肝细胞损伤和肝内胆汁淤积,并以 DBIL 的下

降更为显著,从而恢复受损肝细胞功能<sup>[8,9]</sup>。

苦黄注射液是中药复方注射剂,主要由苦参、大黄、茵陈、柴胡、大青叶等 5 味中药组成,有疏肝清热、利湿退黄等功效,用于肝脏湿热所致的黄疸<sup>[10]</sup>。而毛果等<sup>[11]</sup>研究显示慢性乙型肝炎的常见中医证型为肝郁脾虚证(42.3%)、湿热蕴结证(23.1%)、肝郁气滞证(11.9%)、肝肾阴虚证(5.7%)、瘀血阻络证(5.3%)、脾肾阳虚证(3.4%)。因而,苦黄注射液并不能有效改善所有慢性乙型肝炎的高胆红素血症,特别是虚证患者。

该研究中治疗组采用腺苷蛋氨酸总有效率为 91.2%,与有关文献报道相符<sup>[12,13]</sup>,高于对照组的总有效率(68.6%);治疗后患者的皮肤瘙痒、恶心、呕吐、乏力、腹胀、肝区疼痛等临床表现缓解;治疗组 ALT、TBIL、TBA 等肝功能指标改善程度明显优于对照组,治疗 1 个疗程(4 周)结束后,肝功能尚未达

到正常水平的患者继续观察治疗。治疗期间治疗组未发生药品不良反应,安全性好,与文献报道相符<sup>[13-15]</sup>。综上,腺苷蛋氨酸治疗慢性乙型肝炎伴胆红素升高的疗效与安全性良好,值得临床推广使用。

【参考文献】

[1] 郭梦安.不同剂量腺苷蛋氨酸治疗肝内胆淤积性肝病的疗效观察[J].中国医师杂志,2011,13(12):1702-1703.  
 [2] 陈国友,钱玉凤.腺苷蛋氨酸治疗病毒性肝炎合并高胆红素血症临床肝功能指标观察[J].中国药物经济学,2012,(3):33-34.  
 [3] 郭锦辉,高卫芳,贾素洁.苦黄注射液致不良反应文献分析[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(1):72-74.  
 [4] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].肝脏,2011,16(1):2-16.  
 [5] 王秀英,赵晖.不同剂量腺苷蛋氨酸治疗病毒性肝炎肝内胆淤积性临床疗效观察[J].中国现代医生,2012,50(22):28-29.  
 [6] 汪燕君.腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗胆汁淤积型药物性肝炎40例[J].浙江中西医结合杂志,2012,22(8):615-617.  
 [7] 朱超慧,董迎华,艾正琳,等.药物性胆汁淤积型肝病的治疗研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2014,23(1):90-93.

[8] 谢敬东,赵钢德,谢青,等.丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积性肝炎的临床疗效[J].肝脏,2013,18(8):550-552  
 [9] 盛庆寿,张红星,蒋阳昆,等.腺苷蛋氨酸治疗慢性乙型肝炎高胆红素血症疗效观察[J].胃肠病学和肝病杂志,2010,19(10):909-910.  
 [10] 陈威,王晓峰,孙庆丰,等.苦黄注射液联合思密达散剂治疗老年戊型肝炎30例临床观察[J].中国中医药科技,2012,19(3):255-256.  
 [11] 毛果,蔡光先,陈斌.1868例慢性乙型肝炎患者中医证候分布特征及与血清病毒学指标的相关性分析[J].湖南中医药大学学报,2014,34(4):24-28.  
 [12] 刘娥元.丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗淤胆型病毒性肝炎31例疗效观察[J].吉林医学,2013,34(15):2870-2871.  
 [13] 张永红,肖新强,王文龙,等.不同剂量腺苷蛋氨酸治疗病毒性肝炎临床观察[J].肝脏,2013,18(9):627-628.  
 [14] 赵巍峰,谷高玲,李长安,等.丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗慢性乙型重症肝炎临床疗效观察[J].中国实用医药,2013,8(20):161-163.  
 [15] 雷婷,薛静,热合曼,等.腺苷蛋氨酸序贯治疗对胆汁淤积性肝病的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2012,16(15):130-131.

【收稿日期】 2014-05-06 【修回日期】 2015-03-10

【本文编辑】 顾文华

(上接第428页)

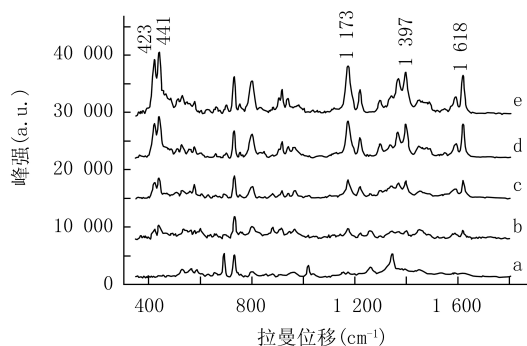


图6 不同孔雀石绿掺伪量所得SERS图谱

a.未染色青黛;b. $m=500 \mu\text{g}/\text{kg}$ ;c. $m=2.5 \text{ mg}/\text{kg}$ ;  
 d. $m=5.0 \text{ mg}/\text{kg}$ ;e. $m=20 \text{ mg}/\text{kg}$

模拟样品检测时,可得到低至 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的孔雀石绿信号,满足真实样品检测的需求。本研究建立的方法具有快速、简单、检测成本低、专属性强等优点,在非法染色中药材检测中具有较好的应用前景。

【参考文献】

[1] 吴云燕,孙雪妮.中药饮片染色现象不容忽视[J].中草药,2001,32(8):752-753.  
 [2] 姚志昂.青黛的质量考察与掺伪研究[D].成都:成都中医药大学,2011.  
 [3] 蒋玲,饶伟文.中药染色掺假的研究进展[J].首都医药,2011,18(16):16-18.

[4] 谢云飞,李言,余慧,等.整体柱-金复合基底的制备及其在色素SERS检测中的应用[J].光谱学与光谱分析,2014,34(3):681-684.  
 [5] Kubackova J, Fabriciova G, Miskovsky P, et al. Sensitive surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) detection of organochlorine pesticides by alkyl dithiol-functionalized metal nanoparticles-induced plasmonic hot spots [J]. Anal Chem, 2015, 87(1): 663-669.  
 [6] 渠陆陆,李大伟,翟文磊,等.基于表面增强拉曼光谱的水中芳香胺类污染物现场快速检测技术[J].环境化学,2011,30(8):1486-1492.  
 [7] 樊玉霞,赖克强,黄轶群.表面增强拉曼光谱技术在食品痕量化学危害检测中的应用[J].光谱学与光谱分析,2014,34(7):1859-1864.  
 [8] Li Q, Du Y, Tang H, et al. Ultra sensitive surface-enhanced Raman scattering detection based on monolithic column as a new type substrate[J]. J Raman Spectrosc, 2012, 43(10): 1392-1396.  
 [9] Svec F, Fréchet JM. Continuous rods of macroporous polymer as high-performance liquid chromatography separation media[J]. Anal Chem, 1992, 64(7): 820-822.  
 [10] Lee PC, Meisel D. Adsorption and surface-enhanced Raman of dyes on silver and gold sols[J]. J Phys Chem, 1982, 86(17): 3391-3395.  
 [11] Zhu Q, Cao Y, Cao Y, et al. Rapid on-site TLC-SERS detection of four antidiabetes drugs used as adulterants in botanical dietary supplements [J]. Anal Bioanal Chem, 2014, 406(7): 1877-1884.

【收稿日期】 2015-02-09 【修回日期】 2015-05-28

【本文编辑】 顾文华