

双环醇片治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)

朱 越

朱越, 卫生部北京医院 北京市 100730
项目负责人: 朱越, 100730, 北京市卫生部北京医院. luckywjm@yahoo.com.cn
电话: 010-65132266
收稿日期: 2004-08-17 接受日期: 2004-11-04

摘要

目的: 观察双环醇片治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效。

方法: 67例非酒精性脂肪性肝炎患者随机分为两组, 治疗组36例服用双环醇片(商品名:百赛诺), 阴性对照组29例服用水飞蓟素(复方益肝灵)。观察治疗前后血清转氨酶、血脂及B超声像图等的变化情况。

结果: 双环醇片能够有效降低脂肪性肝炎患者的血清转氨酶、血脂的水平, 与阴性对照组相比, 具有统计学差异($P<0.05$)。

结论: 双环醇片具有显著的保肝降酶和降低血脂的作用。

朱越. 双环醇片治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH). 世界华人消化杂志 2005; 13(1):139-140
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/139.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是指无过量饮酒史、以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征。该病常见于肥胖、糖尿病、高脂血症患者。患者除无过量饮酒史外, 肝组织学改变与酒精性肝炎相似, 表现为大泡性脂肪变性、点状坏死、炎症细胞浸润, 进一步可发展为脂肪性肝纤维化^[1]。双环醇片是人工合成的新一代治疗慢性肝炎的国家一类新药, 能够清除氧自由基, 维持线粒体膜的流动性^[2], 使一些与细胞周期、蛋白质的生物合成、能量代谢、体内免疫调节及细胞凋亡等起重要作用的相关基因的表达增高或降低^[3], 从而起到保护肝细胞、对抗肝脏炎性损伤的作用^[4]。2002-04/2003-06, 我们对我院67例非酒精性脂肪性肝炎患者, 分别使用双环醇片(北京协和药厂)和水飞蓟素(复方益肝灵)进行治疗, 以观察治疗前后患者血清转氨酶和血脂等的变化情况。

1 材料和方法

1.1 材料 非酒精性脂肪性肝炎患者67例, 男28例, 女39例。入选标准符合NASH诊断标准。将67例患者随机分成两组, 双环醇组36例, 男16例, 女20例, 平均年龄 54 ± 4 岁, 平均病程 7.3 ± 6.2 (4-16a); 水飞蓟素组29例, 男12例, 女19例, 平均年龄 53 ± 6 岁, 平均病程 7.8 ± 5.3 a(5-17 a)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)适当休息; (2)控制饮食, 以低脂肪、

低碳水化合物、高蛋白质饮食为主; (3)禁止饮酒; (4)同时治疗组给予双环醇片50 mg, 3次/d, 12 wk, 之后改25 mg, 3次/d, 12 wk, 总疗程24 wk; 对照组水飞蓟素(复方益肝灵)给予4片, 3次/d, 总疗程24 wk。

1.2.2 观察指标 两组治疗前后血清ALT, AST, TBIL, TC值及B超检查结果

1.2.3 疗效标准 疗效标准降脂效果参照1993年卫生部药政局制定的《新药临床研究效果指导原则》的疗效评定标准评定, 即结合临床症状、肝功能、血脂、B超等综合判断。(1)显效: 临床症状消失, ALT、TBIL正常, TC下降 $\geq 20\%$, 肝脏B超显示肝内回声前部明显减弱, 后部衰减明显减轻, 管道系统走向清晰, 肝肾对比回声不强; (2)有效: 临床症状好转, ALT、TBIL部分恢复, TC下降10-19%, B超提示脂肪肝有好转; (3)无效: 未达到有效标准, 肝脏B超未见好转。

统计学处理 资料输入微机处理, 数据以mean $\pm$ SD表示, 计量资料用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 症状体征变化 所有病例服药后各症状体征均有不同程度的改善, 两组比较除腹水消失情况相似外, 其他指标改善均具有统计学差异(表1)。

表1 两组患者治疗前后症状体征变化情况

症状	消失/出现例数		有效率(%)		P值
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	
纳差	33/36	25/29	91.7%	86.2%	<0.05
乏力	28/36	23/29	79.8%	73.3%	<0.05
腹胀	21/28	17/24	75.0%	69.8%	<0.05
腹水	5/8	4/9	62.5%	64.4%	>0.05

2.2 血清生化指标变化 两组患者治疗前后各项血清生化指标都有所下降, 且治疗组与对照组间比较、两组间治疗前后比较血清转氨酶和血脂的水平, 均具有统计学差异(表2)。

表2 两组患者治疗前后血清生化指标变化情况(mean $\pm$ SD)

项目	治疗组(n=36)		对照组(n=29)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(U/L)	168 $\pm$ 24.5	47.3 $\pm$ 8.0 ^{ab}	145 $\pm$ 29.5	79.3 $\pm$ 9.6 ^a
TBil(umol/L)	28.4 $\pm$ 11.8	12.9 $\pm$ 6.8	25.4 $\pm$ 13.8	15.9 $\pm$ 8.7
TG(mmol/L)	3.9 $\pm$ 1.2	1.58 $\pm$ 0.1 ^{ab}	3.1 $\pm$ 2.0	2.38 $\pm$ 0.2 ^a
TC(mmol/L)	7.7 $\pm$ 2.1	4.2 $\pm$ 0.6 ^{ab}	7.4 $\pm$ 2.4	4.4 $\pm$ 0.8 ^a

^a $P<0.05$ vs 组间比较; ^b $P<0.01$ vs 治疗前后比较。

2.3 肝脏B超变化情况(表3)

表3 两组治疗前后肝脏B超变化情况比较

项目	治疗组(n=36)			对照组(n=29)		
	治疗前	治疗后	χ^2	治疗前	治疗后	χ^2
肝实质点状高回声	32	12 ^b	21.10	27	9 ^b	21.16
后方回声衰弱显著	29	8 ^b	22.24	25	11 ^b	12.38
管腔结构不清	34	13 ^b	5.56	26	14 ^b	9.25
肝肾对比度增强	28	9 ^b	18.01	24	7 ^b	17.74

^b $P < 0.01$ vs 治疗前后比较具有统计学意义.

2.4 两组患者综合疗效情况(表4)

表4 两组患者综合疗效比较

分组	n	疗效			总有效 n
		显效	有效	无效	
治疗组	36	24	8	4	32 ^b
对照组	29	18	5	6	23

^b $P < 0.01$ vs 治疗组与对照组比较具有统计学意义.

3 讨论

非酒精性脂肪性肝炎包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化. 如从食物中摄脂肪过多, 可使血中的游离脂肪酸过多, 肝内脂肪酸利用减少, 甘油三脂的合成能力增强, 极低密度脂蛋白合成和分泌障碍, 最终导致甘油三脂在肝细胞内沉积, 引起脂肪肝; 在脂肪肝的基础上, 如果肝细胞ATP储备减少; 出现内毒素血症、氧应激和脂质过氧化, 可直接造成肝细胞损伤, 并

且诱导中性粒细胞和其他炎症细胞的聚集和浸润, 最终引起非酒精性脂肪性肝炎. 在病理上, 非酒精性脂肪性肝炎主要表现为肝细胞内有大量脂肪滴沉积, 肝细胞气球样变, 还可见肝细胞不同程度的坏死, 小叶内和门管区有炎症细胞的浸润, 部分患者还合并有肝纤维化.

双环醇片由中国医学科学院药物研究所研制, 北京协和药厂独家生产的国家一类新药. 广泛的基础与临床研究证实, 双环醇能够清除氧自由基、保护线粒体, 稳定生物膜; 降低血清转氨酶, 抑制慢性乙型肝炎的病毒复制^[5-6]; 诱导肝脏ADH活性, 加速乙醇乙醛代谢, 增加肝脏GSH含量, 提高机体的抗氧化能力保护肝细胞, 调控HDL和LDL水平, 加速脂肪转运. 本研究以水飞蓟素做为阴性对照, 检测并比较NASH患者治疗前后血清转氨酶、血脂及肝脏B超情况, 结果发现双环醇除能够显著改善NASH患者肝功能外, 还具有一定的降低血脂, 改善脂肪性肝炎病理损伤的作用, 总有效率明显优于阴性对照药水飞蓟素, 具有显著的统计学意义. 在临床服用过程中, 所有病例未见不良反应. 提示双环醇在保护肝细胞、减轻肝脏炎症性损伤、抗脂质过氧化、降低血脂方面有一定作用, 是一个安全性良好的新型的保肝、降血脂药物, 在脂肪肝的临床治疗上, 值得推广.

4 参考文献

- 1 James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999;353:1634-1636
- 2 李焱, 戴国伟, 李燕, 刘耕陶. 双环醇对扑热息痛引起小鼠肝脏能量代谢和线粒体功能障碍的影响. *药学报* 2001;36:723-726
- 3 赵冬梅, 刘耕陶. 双环醇对刀豆蛋白A所致小鼠肝细胞核DNA损伤的保护作用. *中华医学杂志* 2001;81:844-848
- 4 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 王春花. 基因表达谱芯片筛选双环醇作用HepG2细胞后的差异表达基因. *世界华人消化杂志* 2004;12:1711-1713
- 5 刘耕陶. 双环醇的抗病毒与肝细胞保护作用及其作用机制. *中国新药杂志* 2001;10:325-327
- 6 姚光弼, 计焱焱, 王勤环. 双环醇治疗慢性乙型肝炎双盲、随机、对照的临床研究. *中国新药与临床杂志* 2002;21:457-462

编辑 张海宁