

## 硫普罗宁联合维生素 E 治疗酒精性脂肪肝疗效的临床观察

占国清<sup>1</sup>, 李胜军<sup>2</sup>, 周洪<sup>2</sup>, 朱琳<sup>1</sup>, 胡波<sup>1</sup>, 谢杏榕<sup>1</sup>

(1. 郧阳医学院附属人民医院肝病科, 湖北 十堰 442000; 2. 郧县人民医院感染科, 湖北 郧县 442500)

**【摘要】目的** 探讨硫普罗宁联合维生素 E 治疗酒精性脂肪肝 (AFL) 的临床疗效及安全性。**方法** 72 例 AFL 患者随机分为两组, 治疗组 (46 例) 给予硫普罗宁 0.2g 每日 1 次静脉滴注、维生素 E 100mg 每日 2 次口服; 对照组 (26 例) 给予葡萄糖醛酸内酯 0.6g 每日 1 次静脉滴注、肌苷 0.4g 每日 3 次口服。两组疗程均为 1 个月, 观察患者治疗前后的主要症状和体征、药物不良反应、肝功能、血脂及 B 超下脂肪肝影像变化。**结果** 治疗后两组比较, 治疗组的症状和体征较对照组有改善 ( $P < 0.01$ ); 治疗组总有效率 (80.4%) 高于对照组 (46.2%) ( $P < 0.01$ ); 治疗组 AST、ALT、 $\gamma$ -GT、甘油三酯 (TG) 较对照组降低 ( $P < 0.01$ ), 两组 TBil 总胆固醇 (TC) 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗组脂肪肝 B 超分度变化较对照组有改善 ( $P < 0.01$ )。治疗过程中治疗组出现 3 例皮疹, 2 例低热, 4 例胃肠道反应。**结论** 硫普罗宁联合维生素 E 治疗酒精性脂肪肝有较好的疗效, 在治疗中应观察药物的不良反应。

**【关键词】** 硫普罗宁; 维生素 E; 酒精性脂肪肝; 治疗学

**【中图分类号】** R575.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1001-5256(2008)06-0440-03

**A clinical observation on the efficacy of tiopronin combined with Vitamin E for alcoholic fatty liver disease** ZHAN Guo-qing, LI Sheng-jun, ZHOU Hong, et al (Department of Hepatology, People Hospital, Yunyang Medical College, Shiyan, Hubei, 442000, China)

**Abstract: Objective** To study the therapeutic effect and safety of tiopronin combined with Vitamin E for alcoholic fatty liver (AFL). **Methods** 72 patients with AFL were randomly divided into two groups. The treatment group ( $n = 46$ ) was treated with 0.2g tiopronin once daily by intravenous drip and 100mg Vitamin E two daily by orally taken. The control group ( $n = 26$ ) was given 0.6g glucurolactone once daily by intravenous drip and 0.4g inosine three daily by orally taken. The treated course for both group was one month. Before and after treatment, clinical data including main symptoms and signs, adverse drug reactions, hepatic function, blood grease and fatty liver image B ultrasonic wave of the two groups were monitored respectively. **Results** After treatment the symptoms and signs of the treatment group were better than those of the control group. Total effective rate of the treatment group (80.4%) was higher than that of the control group (46.2%) ( $P < 0.01$ ). The levels of AST, ALT,  $\gamma$ -GT and triglyceride (TG) were more declined in the treatment group than the control group ( $P < 0.01$ ), but there were no significant different for TBil and total cholesterol (TC) between the two groups. There were 3 cases of skin eruption, 2 cases of fever and 4 cases of gastrointestinal reaction observed in treatment group. **Conclusion** Tiopronin combined with Vitamin E has good clinical efficacy for the treatment of alcoholic fatty liver disease, the adverse effects must be observed in treatment.

**Key words:** tiopronin; Vitamin E; alcoholic fatty liver disease; therapeutics

随着生活方式的改变, 酒精性肝病 (ALD) 有明显增多的趋势, 成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。长期大量饮酒造成肝脏脂肪变性, 继续发展则为酒精性肝炎、酒精性肝纤维化, 最终形成酒精性肝硬化及肝癌, 严重危害患者身体健康。我科自 2004 年 6 月至 2007 年 12 月应用硫普罗宁联合维生素 E 治疗酒精性脂肪肝 (AFL) 患者 46 例, 并以临床上常规护肝药物葡萄糖醛酸内酯联合肌苷为对照, 现将结果报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 72 例均为我科门诊体检发现肝功能异常伴有脂肪肝收住院患者, 诊断符合中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组 2002 年 10 月南京会议制定的诊断标准<sup>[1]</sup>。入组标准: (1) 患者均有 5 年以上的饮酒史, 折合酒精量 40g/d, 女性 20g/d 或 2 周内有大量饮酒史 ( $> 80$ g/d); (2) 临床无症状或有乏力, 肝区疼痛或腹胀痛, 食欲下降等症状; (3) 肝脾肿大, 质地柔软, 上腹部有压痛; (4) 肝功能异常 (ALT 和 / 或 AST 升高,  $AST/ALT > 2$ ,  $\gamma$ -GT 明显升高), 血脂 (TC 及 TG 双项或单项) 升高, 影像学诊断 (B 超或 CT) 符合弥漫性脂肪肝或经病理检查证实。排除标准: (1) 非酒精性脂

收稿日期: 2008-03-07 修订日期: 2008-05-04

作者简介: 占国清 (1965—), 男, 副主任医师、副教授, 硕士生导师, 从事肝病的临床和分子生物学研究。

脂肪肝、病毒性肝炎、代谢性肝病及药物等引起的肝损伤,合并肝性脑病、肝肾综合征等肝功能衰竭者;

(2)治疗前 3个月内使用降脂、降血糖药物、熊去氧胆酸及维生素 E等。入选病例依入院先后随机分为两组:治疗组 46例,男 36例,女 10例,年龄(24~65)岁,平均(45.2 ±11.5)岁,饮酒史(5~45)年;对照组 26例,男 20例,女 6例,年龄(25~64)岁,平均(42.8 ±12.6)岁,饮酒史(6~44)年。两组资料性别、年龄、饮酒史、临床症状、生化指标及影像学等方面均具有可比性(P>0.05)。

1.2 治疗方法 治疗期间嘱患者绝对禁酒,适当减少热量摄入。治疗组给予硫普罗宁(凯西莱,河南新谊股份有限公司生产,国药准字 H10980086)0.2g加 5%葡萄糖溶液每日 1次静脉滴注、维生素 E(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,国药准字 H33020224)100mg每日 2次口服;对照组给予肝泰乐 0.6g加 5%葡萄糖溶液每日 1次静脉滴注,肌苷片 0.4g每日 3次口服。两组均酌情给予维生素、复方氨基酸、能量合剂等综合治疗,但不加以降酶、退黄为主的药物,疗程均为 1个月。

1.3 观察项目及指标 每天观察记录患者症状和体征如乏力、厌食、恶心、腹胀、肝区痛、肝脾肿大及药物不良反应等;分别于治疗前、治疗后半月及治疗结束检测肝功能(TBil、ALT、AST及 -GT),血脂

(TC、TG);治疗前后检查肝脏 B超,肾功能,血常规及心电图各 1次。

1.4 疗效判定标准 显效:症状和体征消失,生化指标恢复正常,B超检查肝脏回声及大小基本正常;有效:症状和体征明显改善或消失,生化指标基本恢复,B超检查脂肪肝由重度恢复至中度或由中度恢复至轻度;无效:主要症状体征改善不明显,生化指标未达到有效标准,肝脏 B超显示脂肪肝无明显改善。显效率与有效率合计为总有效率。

1.5 统计学方法 应用 SPSS10.0统计软件进行统计学分析,计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 t检验,计数资料用  $\chi^2$  检验,B超分度变化资料用 Ridit分析法。

2 结果

2.1 两组治疗前后症状和体征(以彩色多普勒超声检查为依据)情况比较 见表 1。

2.2 两组临床疗效比较 治疗组显效 21例(45.7%),有效 16例(34.8%),无效 9例(19.6%),总有效率为 80.4%;对照组显效 4例(15.4%),有效 8例(30.8%),无效 14例(53.8%),总有效率为 46.2%。两组间总有效率比较,差异有显著性( $\chi^2 = 8.98, P < 0.01$ )。

2.3 两组治疗后肝功能、血脂的变化 见表 2。

表 1 两组患者治疗前后症状和体征情况的比较(例)

组别	例数	时间	乏力	厌食	恶心	腹胀	肝区痛	肝肿大	脾肿大
治疗组	46	治疗前(后)	46(5)	42(4)	27(7)	35(6)	25(3)	30(7)	11(2)
对照组	26	治疗前(后)	26(10)	24(13)	15(9)	20(10)	14(6)	17(13)	7(5)

注:治疗后两组比较,恶心、肝区痛、脾肿大  $\chi^2$  值分别为 4.75、4.81、5.10,  $P < 0.05$ ;乏力、厌食、腹胀、肝肿大  $\chi^2$  值分别为 7.67、15.92、6.66、12.53,  $P < 0.01$ 。

表 2 两组治疗后肝功能、血脂情况的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	ST(U/L)	ALT(U/L)	TBil(mmol/L)	-GT(U/D)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
治疗组	治疗前	102.85 ±30.46	65.52 ±17.45	36.84 ±12.65	186.85 ±42.52	2.64 ±0.76	5.84 ±2.92
(n=46)	治疗后	46.65 ±15.24*	40.46 ±12.95*	28.26 ±9.58	98.23 ±25.10*	1.68 ±0.39*	4.24 ±2.35
对照组	治疗前	98.58 ±28.85	62.35 ±15.26	35.58 ±13.72	190.64 ±45.25	2.72 ±0.72	5.76 ±2.84
(n=26)	治疗后	74.42 ±22.50	54.85 ±14.72	27.86 ±9.84	136.76 ±32.54	2.32 ±0.56	5.28 ±2.96

注:两组治疗后比较,\* t值分别为 6.23、4.31、5.61、5.70,  $P < 0.01$ 。

2.4 两组治疗后 B超分度变化 见表 3。

表 3 两组治疗后 B超分度情况的比较变化(例)

组别	时间	n	正常	轻度	中度	重度
治疗组	治疗前	46	0	23	17	6
	治疗后	46	24	12	8	2
对照组	治疗前	26	0	13	10	3
	治疗后	26	3	11	9	3

注:两组治疗后比较,U=3.10,  $P < 0.01$ 。

2.5 药物副作用 治疗组 46例出现 3例一过性皮疹,2例低热,4例胃肠道反应,经对症处理后均未影响治疗。对照组未出现明显的副反应。

3 讨论

目前认为 AFL发病机制与多因素有关:乙醇氧化过程中过多消耗辅酶 I(NAD),NADH/NAD的比值升高,抑制线粒体三羧酸循环,使脂肪酸氧化减弱,合成增加,导致肝细胞中性脂肪堆积;中间代



谢产物乙醛作为外来抗原刺激机体免疫系统,诱导免疫性肝损伤,同时损害肝细胞高尔基体功能,导致VLDL合成减少,使肝脏输出TG能力下降;长期大量饮酒可诱导肝微粒体中细胞色素P<sub>450</sub>活性增加,加重乙醇及代谢产物对肝脏的毒性作用<sup>[2]</sup>。此外乙醇还促进星状细胞分化、T型胶原和纤维连接蛋白基因增加,而导致肝纤维化<sup>[3]</sup>。

硫普罗宁为含有巯基的甘氨酸衍生物,使肝细胞线粒体酶活性下降,ATP含量增加,改善肝细胞结构和功能,参与糖代谢和脂肪酸氧化,抑制甘油三酯在肝脏的蓄积及成纤维细胞的增生。同时硫普罗宁参与嘌呤类核苷酸的合成,具有促进肝细胞的再生作用<sup>[4]</sup>。维生素E具有抗氧化、保护肝细胞、减轻氧化应急反应、抑制肿瘤坏死因子等作用。Hasegawa<sup>[5]</sup>对12例肝活检证实为脂肪性肝炎患者给予维生素E治疗1年后,发现不仅血清转氨酶、肝组织明显改善,而且血清转移因子显著降低,提示维生素E有减轻肝内脂质沉积、保护肝细胞及抑制肝纤维化作用。

本文应用硫普罗宁联合维生素E治疗46例AFL患者,治疗结束与对照组比较证实,治疗组各症状和体征较对照组均有不同程度改善( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),总有效率(80.4%)高于对照组(46.2%)( $P < 0.01$ ),AST、ALT、 $\gamma$ -GT、TG水平较对照组降

低( $P < 0.01$ ),特别是AST、TG降低更明显,但两组TBil、TC差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示硫普罗宁联合维生素E具有良好的保肝降酶、降血脂作用。肝脏B超检查发现治疗组脂肪肝病程度较对照组也明显改善( $P < 0.01$ )。本文发现治疗组46例出现3例一过性皮疹,2例低热,4例胃肠道反应,经对症处理后均未影响治疗。

以上结果表明,硫普罗宁联合维生素E治疗AFL可以改善患者临床症状,减轻肝细胞的炎症坏死,改善脂质代谢及肝脏的组织结构,提高治疗的有效率,但在治疗中应观察药物的不良反应。

#### [参考文献]

- [1]中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(2): 72.
- [2]范建高, 曾民德. 脂肪肝[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 127-130.
- [3]Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage[J]. Gut, 1997, 41: 840-850.
- [4]张晓景. 硫普罗宁的药理作用及临床应用[J]. 中国药业, 2005, 14(8): 91-92.
- [5]Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Plasma transforming growth factor- $\beta$  level and efficacy of alphacopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15(10): 1667-1672.

## 胆囊良恶性病变组织中 IGFBP2和 MMP9表达临床病理意义

杨乐平, 杨竹林\*, 兰思根, 付汐, 黄江生, 罗鑫  
(中南大学湘雅二医院肝胆疾病研究室, 湖南长沙 410011)

**【摘要】目的** 研究胆囊良恶性病变组织中胰岛素样生长因子结合蛋白-2(IGFBP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP9)表达水平及其临床病理意义。**方法** 108例胆囊腺癌、46例癌旁组织和35例慢性胆囊炎标本石蜡包埋切片, IGFBP2和MMP9染色方法为EnVision<sup>TM</sup>免疫组化法。**结果** 胆囊腺癌IGFBP2和MMP9表达阳性率(54.6%, 59.3%)及其评分(2.26 $\pm$ 1.67, 2.88 $\pm$ 1.15)明显高于癌旁组织(28.3%, 1.05 $\pm$ 1.21; 32.6%, 1.16 $\pm$ 1.10)、慢性胆囊炎(20.0%, 0.77 $\pm$ 0.99; 22.9%, 0.79 $\pm$ 1.18)( $P < 0.01$ )。腺癌癌变、肿块最大径 $< 2$ cm、无淋巴结转移、未侵犯周围组织及无胆囊结石病例IGFBP2和MMP9表达阳性率及其评分明显低于中、低分化腺癌、肿块最大径 $\geq 2$ cm、淋巴结转移、侵犯周围组织及伴胆囊结石病例( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );胆囊腺癌中IGFBP2表达评分与MMP9表达评分呈密切正相关( $r = 0.46$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** IGFBP2和MMP9表达是反映胆囊癌发生、进展、生物学行为和预后的重要生物学标记物, IGFBP2可能促进胆囊腺癌组织MMP9的生物合成。

收稿日期: 2007-10-10 修订日期: 2008-03-24

作者简介: 杨乐平(1967—), 男, 岳阳市人, 副教授, 博士, 主要从事肝胆胰临床研究。

通讯作者: 杨竹林 Email: yangzhulin8@sina.com