

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.14.023

前列地尔治疗老年失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效 及对血清炎症因子水平的影响

韦志平

(江苏省南京市高淳人民医院新区医院,江苏 南京 211300)

摘要:目的 探讨前列地尔治疗老年失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效及对血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)水平的影响。方法 回顾性分析2014年6月至2016年1月医院传染病科收治的72例老年失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的临床资料,根据治疗方法的不同分为对照组和研究组,各36例。对照组患者接受常规保肝、利尿及对症支持等基础治疗,研究组患者在此基础上加用前列地尔静脉滴注治疗。两组患者均治疗4周。结果 研究组患者治疗后的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)水平及肝功能Child-Pugh积分均显著低于对照组($P < 0.05$),白蛋白(ALB)水平和凝血酶原活动度(PTA)均显著高于对照组($P < 0.05$);研究组患者治疗后血清TNF- α 和TGF- β_1 水平分别为 (48.73 ± 6.54) pg/L和 (54.73 ± 16.59) mg/L,显著低于对照组的 (55.74 ± 7.06) pg/L和 (65.58 ± 18.78) mg/L($P < 0.05$);研究组患者治疗后的腹腔积液深度和腹围分别为 (2.46 ± 1.21) cm和 (72.24 ± 21.43) cm,显著小于对照组的 (4.58 ± 1.38) cm和 (85.17 ± 23.67) cm($P < 0.05$);研究组患者治疗后的24h尿量为 $(1\,262.37 \pm 346.73)$ mL,显著多于对照组的 (854.73 ± 256.12) mL($P < 0.05$);两组患者治疗期间均未出现严重不良反应。结论 前列地尔治疗老年失代偿期乙型肝炎肝硬化,可有效改善患者的临床症状和肝、肾功能,降低血清TNF- α 和TGF- β_1 水平,且不良反应轻微,安全有效,值得应用。

关键词:前列地尔;老年;失代偿期;乙型肝炎;肝硬化;肿瘤坏死因子- α ;转化生长因子 β_1

中图分类号:R969.4;R975+.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)14-0070-03

Clinical Effect of Alprostadil for Treating Elderly Patients with Hepatitis B-Induced Liver Cirrhosis at Decompensation Stage and Its Effect on the Levels of Serum Inflammatory Factors

Wei Zhiping

(New Area Hospital of Nanjing Municipal Gaochun People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China 211300)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of alprostadil for treating elderly patients with hepatitis B-induced liver cirrhosis at decompensation stage and its effect on the levels of TNF- α and TGF- β_1 . **Methods** The clinical data of 72 elderly patients with hepatitis B-induced liver cirrhosis at decompensation stage admitted to the Department of Infectious Diseases in our hospital from June 2014 to January 2016 were analyzed retrospectively, the patients were divided into the control group and the study group according to the different treatment methods, 36 cases in each group. The control group was given basic treatment such as routine liver protection, diuresis, symptomatic support and so on, on this basis, the study group was given intravenous drip of alprostadil. The two groups were treated for 4 weeks. **Results** After treatment, the levels of ALT, SCr, BUN and the Child-Pugh scores of liver function in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while the levels of ALB and PTA in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α and TGF- β_1 in the study group were (48.73 ± 6.54) pg/L and (54.73 ± 16.59) mg/L, which were significantly lower than (55.74 ± 7.06) pg/L and (65.58 ± 18.78) mg/L in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the depth of pyoperitoneum and circumference of abdomen in the study group were (2.46 ± 1.21) cm and (72.24 ± 21.43) cm, which were significantly shorter than (4.58 ± 1.38) cm and (85.17 ± 23.67) cm in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h urinary volume in the study group was $(1\,262.37 \pm 346.73)$ mL, which was significantly higher than (854.73 ± 256.12) mL in control group ($P < 0.05$). No serious adverse reactions were observed in the two groups during treatment. **Conclusion** Alprostadil for treating elderly patients with hepatitis B-induced liver cirrhosis at decompensation stage can effectively improve the clinical symptoms and liver and kidney function, reduce the levels of serum TNF- α and TGF- β_1 , and it has mild adverse reactions, which is safe and effective, and it is worthy of application.

Key words: alprostadil; elderly; decompensation stage; hepatitis B; liver cirrhosis; TNF- α ; TGF- β_1

乙型肝炎肝硬化多见于中老年人,具有反复发作、可进展性等特点,如不给予及时有效的治疗,可进展为失代偿期肝硬化和肝癌^[1]。失代偿期肝硬化是肝硬化的终末期表现,临床主要表现为门脉高压、肝性腹腔积液、肝性脑病等。近年来研究显示,肿瘤坏死因子- α

(TNF- α)和转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)在肝硬化的发生和发展中发挥重要作用^[2]。目前,临床治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化多采用保肝、利尿、抗纤维化、抗病毒等综合治疗方法,虽然能改善患者的临床症状,延缓疾病的进展,但总体疗效并不理想^[3]。为此,本研究在常规

第一作者:韦志平(1971-),男,大学本科,副主任医师,研究方向为病毒性肝炎的诊治,(电子信箱)zhuozhuo5401298@163.com。

治疗基础上加用前列腺素 E₁ 的靶向、缓释剂型前列地尔治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化,并观察其有效性和安全性,以及对患者血清 TNF- α 和 TGF- β_1 水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《慢性乙型肝炎防治指南》中失代偿期乙型肝炎肝硬化的诊断标准^[4],且乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎病毒(HBV)-DNA 检查结果均为阳性。

排除标准:严重心脑血管疾病;其他类型病毒性肝炎或酒精性肝炎;既往有使用免疫抑制剂或抗 HBV 药物史;对研究用药物过敏。

病例选择与分组:回顾性分析我院传染科 2014 年 6 月至 2016 年 1 月收治的老年失代偿期乙型肝炎肝硬化患者 72 例的临床资料,根据治疗方法的不同分为对照组和研究组,各 36 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 36$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	Child-Pugh 分级(例)	
				B 级	C 级
研究组	20/16	68.25 $\pm$ 2.72	6.54 $\pm$ 2.04	23	13
对照组	18/18	67.58 $\pm$ 2.84	6.84 $\pm$ 2.13	21	15
χ^2/t 值	0.223	1.022	0.610	0.234	
P 值	0.637	0.310	0.544	0.629	

1.2 方法

对照组患者给予常规保肝、利尿、对症支持等基础治疗。研究组患者在此基础上加用前列地尔注射液(本溪雷龙药业有限公司,国药准字 H20093174,规格为每支 1 mL:5 μ g,批号分别为 20140606,20150727,20151223)10 μ g+5% 葡萄糖注射液 100 mL 静脉滴注,1 次/日。两组患者均持续治疗 4 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:治疗前后,抽取患者清晨空腹静脉血 3 mL,检测肝、肾功能指标及凝血指标。肝功能指标包括白蛋白(ALB)和丙氨酸氨基转移酶(ALT),肾功能指标包括血肌酐(SCr)和尿素氮(BUN),均采用德国西门子全自动生化

分析仪检测;计算凝血酶原活动度(PTA)。采用酶联免疫吸附法(试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供,严格按照试剂盒说明书操作)测定血清 TNF- α 及 TGF- β_1 水平。记录腹腔积液深度、腹围及 24 h 尿量。

疗效评定^[5]:参照肝功能 Child-Pugh 分级标准评分,评分内容包括肝性脑病、腹腔积液、血清胆红素、血清清蛋白和凝血酶原时间,评分范围为 5~15 分,分数越高,病情越严重。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。两组患者治疗期间均未出现严重不良反应,研究组患者注射部位出现皮肤发红 6 例、疼痛 2 例,经减慢滴速后均可耐受。

3 讨论

HBV 持续活动引起的肝脏反复损伤是导致乙型肝炎后肝硬化的主要原因,严重者可进展为失代偿期肝硬化,甚至诱发肝癌^[6]。75% 以上的失代偿期肝硬化患者均会出现不同程度的腹腔积液,甚至有高达 10% 的患者发展为难治性腹腔积液,严重影响预后和生活质量^[7]。目前,临床治疗失代偿期肝硬化的方法多种多样,但疗效并不理想,寻找安全、高效的治疗药物是临床的迫切需求。失代偿期肝硬化的发病与肝功能障碍、门静脉压力升高、白蛋白水平降低、淋巴液生成增多等因素密切相关^[8]。因此,有效改善门静脉高压状态,保护肝细胞膜的完整性,改善肾脏灌注血流,可达到减少或预防腹腔积液产生、改善临床症状、延缓疾病进展的目的^[9]。

前列地尔是前列腺素 E₁ 的脂微球制剂,具有扩张肝、肾微血管的作用,可改善肝、肾血液循环,促进蛋白质的合成,并加快损伤后肝功能的恢复^[10]。同时,前列地尔亦可有效降低肾血管阻力,有助升高循环血容量,增强利尿作用,改善肾功能状态^[11]。前列地尔可通过扩张肝血管,改善肝脏血液循环,并加快门静脉的血流速率,改善因肝脏反复损伤而导致的凝血功能障碍^[12]。前列腺素 E₁ 具有抗炎作用,可通过减少有害炎症细胞因子和自由基的产生和释放,发挥保护肝、肾功能的作用,

表 2 两组患者腹腔积液、腹围及 24 h 尿量改善情况比较($\bar{X} \pm s$, $n = 36$)

组别	腹腔积液深度(cm)		腹围(cm)		24 h 尿量(mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	7.23 $\pm$ 2.19	2.46 $\pm$ 1.21*	94.39 $\pm$ 17.50	72.24 $\pm$ 21.43*	527.42 $\pm$ 98.21	1262.37 $\pm$ 346.73*
对照组	7.19 $\pm$ 2.24	4.58 $\pm$ 1.38*	93.67 $\pm$ 15.84	85.17 $\pm$ 23.67*	530.14 $\pm$ 96.37	854.73 $\pm$ 256.12*
t 值	0.077	6.931	0.183	2.430	0.1184	5.6739
P 值	0.939	0.000	0.855	0.018	0.906	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 3 同。

表3 两组患者血清 TNF- α 和 TGF- β_1 水平比较($\bar{X} \pm s, n=36$)

组别	TNF- α (pg/L)		TGF- β_1 (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	62.38 $\pm$ 8.04	48.73 $\pm$ 6.54*	72.89 $\pm$ 22.58	54.73 $\pm$ 16.59*
对照组	61.12 $\pm$ 7.59	55.74 $\pm$ 7.06*	71.57 $\pm$ 21.69	65.58 $\pm$ 18.78*
t 值	0.684	4.3705	0.348	2.598
P 值	0.496	0.001	0.729	0.011

表4 两组患者肝肾功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=36$)

指标	研究组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(U/L)	136.79 $\pm$ 40.58	91.46 $\pm$ 28.38**	137.46 $\pm$ 41.79	106.73 $\pm$ 30.57*
ALB(g/L)	30.46 $\pm$ 12.05	42.63 $\pm$ 13.65**	30.22 $\pm$ 11.89	36.52 $\pm$ 12.87*
SCr(μ mol/L)	162.58 $\pm$ 60.12	127.84 $\pm$ 42.73**	164.17 $\pm$ 58.45	144.26 $\pm$ 47.82*
BUN(mmol/L)	11.56 $\pm$ 3.69	7.21 $\pm$ 2.24**	11.24 $\pm$ 4.02	8.69 $\pm$ 2.87*
PTA(%)	38.87 $\pm$ 12.04	67.64 $\pm$ 20.81**	39.08 $\pm$ 11.89	48.75 $\pm$ 16.54*
Child-Pugh 积分(分)	11.24 $\pm$ 1.25	6.72 $\pm$ 0.46**	11.06 $\pm$ 1.53	8.21 $\pm$ 0.71*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,** $P < 0.05$ 。

而前列地尔的脂微球结构更是增强了前列腺素 E_1 的抗炎作用,还具有靶向起效的特性^[13]。此外,前列地尔还具有利尿、促进腹腔积液吸收、免疫调节等作用^[14]。

本研究结果显示,研究组患者治疗后的 ALT,SCr 和 BUN 水平,以及肝功能 Child-Pugh 积分均显著低于对照组,ALB 水平和 PTA 显著高于对照组($P < 0.05$)。研究组患者治疗后的腹腔积液深度和腹围均显著小于对照组,24 h 尿量显著多于对照组($P < 0.05$)。治疗后,ALB 水平升高,说明肝细胞再生能力增强,同时亦增加了肝脏合成代谢的能力。由于前列地尔的肾血管扩张作用,使得肾血管阻力降低,肾小球滤过率升高,而抗利尿激素的分泌减少,增加了尿液的排出,从而有效改善患者腹腔积液症状。而其他指标的改善,均提示了前列地尔治疗老年失代偿期乙型肝炎肝硬化,可有效改善患者的肝、肾功能和凝血功能,有助于稳定或改善病情。

TNF- α 和 TGF- β_1 在肝硬化的发生发展中起着重要作用,TNF- α 可介导肝硬化患者肝细胞损伤,且其血清水平与肝脏损伤程度呈正相关^[15-16]。TGF- β_1 亦与肝硬化肝脏损伤有密切联系,还可促进肝组织纤维化,从而加快疾病的进展^[17-18]。本研究结果显示,两组患者治疗后血清 TNF- α 和 TGF- β_1 水平均显著降低,且研究组显著低于对照组($P < 0.05$),间接提示前列地尔具有减少肝脏损伤和保护肝功能的作用,有助于病情改善。

综上所述,前列地尔治疗老年失代偿期乙型肝炎肝硬化,可有效改善患者的临床症状和肝、肾功能,降低血清 TNF- α 和 TGF- β_1 水平,且不良反应轻微,安全有效,值得临床应用。

参考文献:

- [1] 夏建萍,应 豪. 复方丹参片联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化患者血清降钙素原及肝纤维化标志物影响研究[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(3):122-124.
- [2] 江必武,贾学平,吴玉芳,等. 脐血干细胞移植治疗对失代偿期肝硬化患者细胞因子水平的影响及其临床意义[J]. 华中科技大学学报(医学版),2015,44(3):294-297.
- [3] 肖兴国,吴慧丽,李琨琨. 恩替卡韦对乙型肝炎后肝硬化患者肝功能及肿瘤标志物的影响研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(4):88-90.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 肝脏,2005,10(4):348-357.
- [5] 刘爱兵,李宗军,何新明. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床疗效[J]. 重庆医学,2015,44(34):4812-4814.
- [6] 魏兆勇,张分明,许德军,等. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(2):361-363.
- [7] 李慧丽,卢雪峰,李 娜. 恩替卡韦联合前列地尔治疗乙型肝炎肝硬化腹水的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(2):292-295.
- [8] 余佳平. 乙型肝炎肝硬化失代偿期患者抗病毒治疗的疗效观察[J]. 肝脏,2013,18(2):132-133.
- [9] 倪晓凌,顾大镛,胡国华. 前列地尔预防脾切除和断流术后门静脉系统血栓形成的历史对照研究[J]. 中华肝胆外科杂志,2014,20(5):351-354.
- [10] 汤晟凌,梁晓美,张国勇. 前列地尔注射液的药理作用与临床应用进展[J]. 中国药房,2012,23(25):2383-2385.
- [11] 曾佑祥. 肝硬化顽固性腹水治疗中前列地尔对肾脏血流动力学的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(10):29.
- [12] 范雪娟,王 震. 前列地尔注射液对肝硬化患者肝功能变化的影响[J]. 中国实用医刊,2016,43(12):36-38.
- [13] 郭铭花. 肝硬化难治性腹水患者行特利加压素联合前列地尔治疗的疗效观察[J]. 现代消化及介入诊疗,2016,21(1):101-103.
- [14] 吴雄健,刘洪荣,谢 军. 前列地尔对肝硬化顽固性腹水的疗效观察[J]. 赣南医学院学报,2012,32(6):849-850.
- [15] 孙世杰,李绍军. 肝硬化患者左右半肝纤维化及肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的研究[J]. 中华实验外科杂志,2012,29(7):1386-1387.
- [16] 罗 斌,王俊利,黄重敏,等. 转化生长因子- β_1 基因单核苷酸多态性与乙型肝炎后肝硬化的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(10):1389-1392.
- [17] 彭小华,堽堂英,杨求真,等. 恩替卡韦与拉米夫定对乙型肝炎肝硬化患者血清 TGF- β_1 的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(4):830-832.
- [18] 赵长新. 肝硬化患者血浆内皮素-1 和血清转化生长因子- α 、转化生长因子 β_1 的变化及意义[J]. 中国综合临床,2010,26(11):1174-1175.

(收稿日期:2017-11-28;修回日期:2018-01-11)