

- of published evidence? [J]. Osteoporosis International, 2015, 26(1):113-122.
- [3] 陈小兵,赵洪普. 骨质疏松性椎体压缩骨折不同时期保守和微创治疗的疗效比较[J]. 中国全科医学, 2015, 18(35):4320-4324.
- [4] 谢清华. 椎体后凸成形术治疗骨质疏松性脊柱骨折的临床分析[J]. 中国当代医药, 2013, 20(32):176-177.
- [5] XING D, MA J X, MA X L, et al. A meta-analysis of balloon kyphoplasty compared to percutaneous vertebroplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures[J]. J Clin Neurosci, 2013, 20(6):795-803.
- [6] ZHANG L, LI J, YANG H, et al. Histological evaluation of bone biopsy results during PVP or PKP of vertebral compression fractures[J]. Oncol Lett, 2013, 5(1):135-138.
- [7] PATEL H, RK C M, PAMME A A, et al. The effect of primer on bond strength of silicone prosthetic elastomer to polymethylmethacrylate: an in vitro study[J]. J Clin Diagnos Res Jcdr, 2015, 9(3):38-42.
- [8] SA Y E, YANG F, LEEUWENBURGH S C, et al. Physicochemical properties and in vitro mineralization of porous polymethylmethacrylate cement loaded with Calcium phosphate particles[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2015, 103(3):548-555.
- [9] LEE S, MEYER J, WENZ R, et al. Calcium particle-embedded, snap-to-dough, high-viscosity bone cement[J]. Cell, 2015, 27(19):1129-1132.
- [10] FAIRBANK J C. Oswestry disability index[J]. J Neurosurg Spine, 2014, 20(2):239-241.
- [11] 张福恒,陈德喜,郎继孝,等. 聚甲基丙烯酸甲酯与磷酸钙骨水泥在骨质疏松性胸腰椎压缩骨折中的临床疗效分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(1):21-23.
- [12] NOH C H, YI J S, LEE H J, et al. Effect of percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate to osteoporotic spinal compression fractures and bursting fractures [M]. New York: Investigating Chinese HE EFL Classrooms; Springer Berlin Heidelberg, 2015.
- [13] 包利,唐海,王炳强,等. CPC/PMMA 双向骨水泥性能及生物相容性的初步研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(5):420-424.
- (收稿日期:2017-08-13 修回日期:2017-10-28)
- 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 04. 045

糖皮质激素对高胆红素血症合并急性药物性肝损伤患者肝功能及血清学研究

张 睿

(陕西省商洛市中心医院药剂科 726000)

摘要:目的 探讨糖皮质激素和常规药物治疗高胆红素血症合并急性药物性肝损伤(ADILI)患者的临床疗效。方法 选取 2014 年 12 月至 2016 年 12 月该院确诊并治疗的 ADILI 合并高胆红素血症患者 80 例,根据是否采用糖皮质激素类药物进行治疗分为激素组和药物组。激素组患者 33 例,在保肝治疗的基础上加用地塞米松和强的松进行治疗。药物组患者 47 例,使用还原型谷胱甘肽等保肝药物进行保肝治疗。对 2 组患者均进行肝功能检测,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)及患者的空腹血糖。比较 2 组患者治疗 3 周后和入院时肝功能指标的变化,分析糖皮质激素和常规药物治疗高胆红素血症合并 ADILI 患者的临床疗效。结果 治疗 3 周后,激素组总有效率为 87.9%(29 例),药物组总有效率为 80.9%(38 例),差异无统计学意义($P>0.05$);但激素组 22 例患者疗效显著,药物组 17 例疗效显著,差异有统计学意义($P<0.05$);激素组和药物组有效例数分别是 7 例和 21 例,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组患者肝功能指标在治疗 3 周后都显著恢复,治疗前、后各指标数据之间差异有统计学意义($P<0.05$);特别是激素组患者 ALP、 γ -GGT 恢复最明显,其中 ALP 治疗前后分别为(259.33 ± 153.01) IU/L 和(90.01 ± 30.07) IU/L($P<0.05$), γ -GGT 治疗前后分别为(380.51 ± 150.32) IU/L 和(140.06 ± 50.21) IU/L($P<0.05$);激素组指标恢复较药物组更明显,且治疗后无不良反应($P<0.05$)。结论 在保肝治疗基础上运用糖皮质激素治疗 ADILI 合并高胆红素血症疗效显著,肝功能指标恢复快且无不良反应。

关键词:糖皮质激素; 高胆红素血症; 急性药物性肝损伤

中图法分类号:R969

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)04-0563-03

药物性肝损伤(DILI)是指在药物使用过程中,因药物本身或其代谢产物,或由于特殊体质对药物的超敏感性或耐受性降低所导致的肝脏损伤,也称药物性肝病^[1]。临床表现为各种急慢性肝病,轻者停药后可

自行恢复,重者可能危及生命,需积极治疗、抢救。DILI 可发生在以往无肝病史的健康者或原来就有严重疾病的患者;可发生在用药超量时,也可发生在正常药物用量的情况下^[2]。按病程特征 DILI 分为急性

药物性肝损伤 (ADILI) 和慢性药物性肝损伤。其中, ADILI 是 DILI 最常见的发病形式, 约占 90% 以上, 少数患者可发生威胁生命的暴发性或重症肝衰竭, 是 DILI 临床监测和防治的重点, 而 ADILI 多合并高胆红素血症, 预后效果差^[3]。糖皮质激素又名肾上腺皮质激素, 是由肾上腺皮质分泌的一类甾体激素, 可用于一般的抗菌药物所不及的病症, 具有调节糖、脂肪、蛋白质的生物合成和代谢的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 12 月至 2016 年 12 月该院接受治疗的 ADILI 合并高胆红素血症患者 80 例, 根据是否运用糖皮质激素类药物进行治疗分为激素组和药物组。药物组 47 例, 男 28 例, 女 19 例, 平均年龄(47.3±10.2)岁; 激素组 33 例, 男 18 例, 女 15 例, 平均年龄(46.8±9.2)岁。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 依据 ADILI 诊断: ①完全除外其他引起肝损伤病因; ②有 ADILI 血清指标变化的时序特点; ③肝损坏符合该药已知的不良反应的特点。(2) ADILI 临床诊断^[4]: ①有确切用药史, 肝损坏和用药之间有确切时间联系; ②患者停药后, 其异常肝脏指标有恢复的临床过程; ③排除由其他疾病或者病因所造成的肝损坏; ④再次用药反应呈阳性。排除标准: (1) 不符合药物性肝损伤常见的潜伏期。(2) 停药后肝脏的异常变高指标不能迅速地恢复。(3) 有致使肝损伤的其他疾病或病因。高胆红素血症定义^[5]: 依据美国食品药品监督管理局定义“肝细胞性黄疸”中生化肝功能值而定义本研究高胆红素血症: 丙氨酸氨基转移酶(ALT)≥3 ULN+总胆红素(TB)≥2 ULN, 且排除肝内外胆道梗阻。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 药物组入院后只使用腺苷蛋氨酸(2 mL/d)或还原性谷胱甘肽(1 200 mg/d)进行保肝治疗; 激素组在常规保肝治疗的基础上, 加用地塞米松(10 mg/d), 治疗 5 d, 然后改用强的松(40 mg/d), 早起服用, 每周减量 5 mg, 同时使用质子泵抑制剂预防溃疡, 使用钙剂预防骨质疏松。

1.3.2 激素组其他要求 未使用糖皮质激素的危险

因素: 无消化性溃疡、高血压病、糖尿病、高血糖病, 以及出血倾向、感染、骨质疏松症。

1.3.3 肝功能及其他指标检测 检测 2 组患者入院期间的生化肝功能指标和相关血清指标, 包括 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GGT)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、空腹血糖。肝功能检查仪器采用普朗医疗器械公司生产的全自动生化分析仪 PUZX-300。

1.4 疗效判断 显效: 治疗 3 周后, 患者肝功能各项指标降至正常值 2 倍以下。有效: 治疗 3 周后, 患者肝功能各项指标下降 50%, 但仍超过正常值 2 倍以上。无效: 治疗 3 周后, 患者肝功能各项指标未达到以上标准或病情加重。总有效=显效+有效。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用 *t* 检测, 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较应用 χ^2 检测。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 ADILI 分型结果比较 激素组患者肝细胞型 10 例, 胆汁淤积型 21 例, 混合型 2 例; 药物组患者肝细胞型 35 例, 胆汁淤积型 5 例, 混合型 7 例, 2 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 5.28, P = 0.061; P > 0.05$)。

2.2 2 组患者治疗效果比较 治疗 3 周后, 激素组患者总有效率为 87.9% (29 例), 药物组为 80.9% (38 例), 差异无统计学意义(*P* > 0.05); 但激素组患者 22 例疗效显著, 药物组 17 例疗效显著, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 激素组和药物组有效例数分别是 7 例和 21 例, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果比较(n)					
组别	例数(n)	显效	有效	无效	总有效
激素组	33	22	7	4	29
药物组	47	17	21	9	38
χ^2		9.031	7.370	3.091	3.827
<i>P</i>		0.003	0.021	0.0650	0.047

表 2 2 组患者治疗前后肝功能指标结果比较($\bar{x} \pm s$)								
组别	例数(<i>n</i>)	时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	ALP(IU/L)	γ-GGT(IU/L)	TB(μmol/L)	DB(μmol/L)
激素组	33	治疗前	559.02±170.62	362.10±150.83	259.33±153.01	380.51±150.32	102.61±47.82	55.02±43.89
		治疗后	103.28±67.81	73.13±56.81	90.01±30.07	140.06±50.21	70.54±30.78	32.81±20.81
<i>t</i>			4.021	4.421	6.320	3.812	3.920	3.290
<i>P</i>			0.036	0.027	0.001	0.002	0.033	0.026
药物组	47	治疗前	530.81±166.99	357.01±146.82	160.92±110.52	260.58±90.54	118.60±43.21	60.31±46.99
		治疗后	143.67±90.23	67.33±58.16	130.51±70.32	196.43±60.32	65.90±28.81	35.93±23.01
<i>t</i>			5.921	6.921	4.921	4.861	4.016	4.901
<i>P</i>			0.041	0.046	0.031	0.039	0.028	0.040

2.3 2 组患者治疗前后肝功能指标结果比较 2 组患者在治疗后较治疗前肝功能均有所恢复, 肝功能指标均下降, 且 ALT、AST、ALP、 γ -GGT、TB、DB 水平下降明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。激素组 ALP、 γ -GGT 水平下降显著, 恢复优于药物组($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 2 组患者不良反应结果比较 激素组患者治疗中有 3 例血压升高, 但不明显, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 另有 2 例血糖值略有升高, 经查均有高血糖史, 停药降糖药, 其他无不良反应, 提示激素组无明显的不良反应, 和药物组比较, 2 组不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨 论

随着新药的不断推出及在临床上的广泛应用, ADILI 的发生率逐年升高。一些常规的药物, 如抗肿瘤的化疗药, 抗结核药, 解热镇痛药, 免疫抑制剂, 降糖降脂药, 抗细菌、抗真菌、抗病毒药等均可导致 ADILI^[6]。最近有研究显示中药所致 ADILI 占 4.8%~32.6%。个体体质不同, 每种药物的不良反应也不同, 加之大量滥用药物影响, 目前在我国肝病患者中, ADILI 的发生率仅次于病毒性肝炎及脂肪性肝病, 但由于其临床表现不特异或较隐匿, 常不能被发现或不能被确诊。既往研究表明, ADILI 合并高胆红素血症的临床发病率较高, 预后疗效不理想, 已引起临床关注^[7]。糖皮质激素和常规药物在治疗高胆红素血症合并 ADILI 是否具有临床效果, 激素是否有明显优势, 激素使用时机和剂量如何选择等方面的研究很少。

本研究 2 组患者治疗 3 周后, 激素组总有效率为 87.9%(29 例), 药物组为 80.9%(38 例), 差异无统计学意义($P > 0.05$), 说明糖皮质激素和常规保肝药物在治疗上都能达到理想的临床效果。激素组 22 例患者疗效显著, 药物组 17 例疗效显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 证明激素组显效优于药物组。2 组患者治疗后 ALT、AST、ALP、 γ -GGT、TB、DB 水平明显下降, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 但激素组 ALP、 γ -GGT 下降更显著。ALP 是指一组底物特异性较低, 在碱性环境中能水解很多磷酸单酯化合物的酶, 需要镁、锰离子为激活剂。ALP 广泛分布于机体的骨、肝、肠、胎盘等组织, 主要用于阻塞性黄疸、原发性肝癌、继发性肝癌、胆汁淤积性肝炎的检测^[8]。患者在肝功能受损时, 肝细胞过度制造 ALP, 经淋巴道和肝窦进入血液, 同时由于肝内胆道胆汁排泄障碍, 反流入血液而引起血清 ALP 明显升高。 γ -GGT 在肝内主要存在于肝细胞质和肝内胆管上皮, 肝功能受损时 γ -GGT 水平显著升高, 更可达到正常值的 10 倍以上^[9-10]。因此, ALP、 γ -GGT 不仅可作为检测高胆红素血症合并 ADILI 的重要指标, 也是患者肝功能评价的重要参考指标。本研究激素组 ALP、 γ -

GGT 水平优于药物组的恢复效果, 表明糖皮质激素治疗在患者肝功能恢复方面优于药物治疗, 更有利于患者肝功能的康复。但 2 组不良反应例数比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 显示糖皮质激素治疗胆红素血症合并 ADILI 安全可靠。

综上所述, 在保肝治疗的基础上运用糖皮质激素治疗 ADILI 合并高胆红素血症具有更明显的效果, 肝功能水平恢复较快, 且不会引起不良反应, 治疗过程安全。

参考文献

- [1] ZHANG Y, NIE Q. Study on the efficacy and safety of glucocorticoids in treating liver failure and hyperbilirubinemia[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2016, 32(10): 18-20.
- [2] MUELLER R B, RESHITI N, KAEGLI T, et al. Does addition of glucocorticoids to the initial therapy influence the later course of the disease in patients with early RA? Results from the Swiss prospective observational registry (SCQM)[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(1): 59-66.
- [3] 范作鹏, 梁珊, 聂巍, 等. 基于细胞计数试剂盒的药物淋巴细胞刺激试验在急性药物性肝损伤诊断中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1562-1565.
- [4] BLACK R J, JOSEPH R M, BROWN B, et al. Half of U. K. patients with rheumatoid arthritis are prescribed oral glucocorticoid therapy in primary care: a retrospective drug utilisation study[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 375-379.
- [5] DRIFT S D, HOUWELING M, BOUMAN M, et al. Effects of a single glucocorticoid injection on propylene glycol-treated cows with clinical ketosis[J]. Veterin J, 2015, 204(2): 144-149.
- [6] SHIMOKAZE T, AKABA K, SAITO E. Late-onset glucocorticoid-responsive circulatory collapse in preterm infants: clinical characteristics of 14 patients[J]. Tohoku J Exp Med, 2015, 235(3): 241-248.
- [7] 高岩, 楚世峰, 陈乃宏. 人參皂甙 Rg1 通过糖皮质激素受体相关 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用抵抗酒精性肝炎研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(12): 1-4.
- [8] PAZAR A, KOLGAZI M, MEMISOGLU A, et al. The neuroprotective and anti-apoptotic effects of melatonin on hemolytic hyperbilirubinemia-induced oxidative brain damage[J]. J Pineal Res, 2016, 60(1): 74-83.
- [9] MORAES A C, PRADO J R, FARIA V P, et al. Clinical safety of dichlorvos(45%), cypermethrin(5%) and piperonyl butoxide(25%) administered by spray on the skin of cattle[J]. Revista MVZ Cordoba, 2015, 20(S): 4874-4883.
- [10] 孙雄伟. 腺苷蛋氨酸治疗急性药物性肝损伤的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(24): 69-70.