

前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂治疗慢性重型肝炎的临床研究

顾慧华,田力,薛来英(杭州市第六人民医院,浙江 杭州 310014)

摘要:目的 探讨前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂(Lipo PGE₁)治疗慢性重型肝炎 60 例临床疗效观察。方法 选择本院 2000 年 12 月至 2001 年 11 月收治的慢性重型肝炎 120 例,随机分为前列腺素 E₁ 脂微球制剂治疗组 60 例和对照组(综合治疗组)60 例。治疗组为前列腺素 E₁ 脂微球制剂 20 μ g 静注,每日一次,连续 4 周观察疗效。结果 前列腺素 E₁ 脂微球制剂组对慢重肝早中期肝功能(ALT、TBIL、CHE)的改善疗效明显优于对照组,但晚期组二者疗效无显著差异。结论 Lipo PGE₁ 治疗慢性重型肝炎宜尽早使用,越早效果越好,其为治疗重型肝炎开拓了良好的前景。

关键词:前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂;慢性重型肝炎

中图分类号:R977;R512.6

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2004)01-0069-03

Clinical study of Lipo PGE₁ on chronic severe hepatitis

GU Huí-huá, TIAN Lì, XUE Lái-yíng (Hangzhou Sixth Hospital, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To observe the clinical effect of the Lipo PGE₁ in 60 patients with chronic severe hepatitis. **METHOD** 120 cases of patients were divided into two groups, Lipo PGE₁ group with 60 patients and the control group with the other 60 patients. Lipo PGE₁ group was daily administered with Lipo PGE₁ by intravenous drop infusion at a dosage of 20 μ g. The treatment was lasted for at least 4 weeks. **RESULTS** Lipo PGE₁ group had obviously better than the controls in the early and middle period of chronic severe hepatitis. But there was no significant difference in the endly chronic severe hepatitis. **CONCLUSION** Lipo PGE₁ should be applied as early as possible in the treatment of chronic severe hepatitis. Lipo PGE₁ is expected to be widely used to treat severe type hepatitis in the near future.

KEY WORDS:Lipo PGE₁; chronic severe hepatitis

前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂(Lipo PGE₁),中 PGE₁ 被包裹在脂微球中,不易在肺内失活,使其在体内作用时间延长。由于脂微球的靶向性,缓释性,使药效集中作用于病灶局部,从而显著提高其疗效。现就 Lipo PGE₁ 在慢性重型肝炎的临床应用报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2000 年 12 月至 2001 年 11 月收治住院的 120 例慢性重型肝炎患者随机分为治疗组 60 例和对照组 60 例,每组根据临床表现分早、中、晚期各 20 例。治疗组 60 例中,男 56 例,女 4 例,平均年龄 38.5 岁。对照组 60 例中,男 55 例,女 5 例,平均年龄 40.1 岁。两组患者在性别、年龄、病程、分期方面均具有可比性。

1.2 诊断标准

根据 2000 年西安会议制订的《病毒性肝炎防治方案》中的有关慢重肝诊断标准(凝血酶原活动度低于 40%,血清总胆红素大于正常 10 倍),乙肝病毒标志均阳性,为了便于判定疗效及预后估计,按临床表现分早、中、晚三期进行观察比较研究。

1.3 观察项目

治疗前后每周查肝功能血清指标:总胆红素(T-Bil)、丙氨酸转氨酶(ALT)、胆碱酯酶(CHE),治疗 4 周后比较两组有效率并统计出院时存活率。

1.4 用药方法及疗程

治疗组给予前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂(商品名:凯时,10 μ g/支,北京泰德制药有限公司)20 μ g 加入 5%葡萄糖液 40 mL 静滴微泵注射,每日 1 次,4 周为一疗程,并辅以综合基础治疗。对照组 60 例全部给予综合基础治疗。综合基础治疗包括:(1)支持治疗,新鲜血浆 200 mL 和(或)20%人血白蛋白 50 mL 每日或隔日一次,静脉滴注,以保持血清白蛋白水平达到 35g/L 以上;(2)予肝力新针剂,门冬氨酸钾镁针剂,茵栀黄或苦黄针剂护肝退黄;(3)适当用肝乐宁或 HGF 促进肝细胞生长;(4)螺内酯片 40~60 mg 或呋塞米片 20~40 mg,每日 2 次,以保证 24 h 尿量超过 2 000 mL;(5)经验性抗感染治疗;(6)维持水电解质平衡;(7)适时应用奥美拉唑(洛赛克)、普萘洛尔(心得安)等预防消化道出血。

1.5 疗效考核指标

显效:疗程结束时,症状体征明显改善,复查肝功能 TBil 较治疗前下降 50%,出院时恢复正常或接近正常。

有效:疗程结束时,症状体征及肝功能均有好转。

无效:治疗过程中死亡,或疗程结束时临床症状及肝功能指标无好转。

1.6 统计学处理

采用 SPSS8.0 软件统计,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较用 t 检验,计数比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 慢重肝早期疗效比较

慢重肝早期两组患者治疗前后 TBil、ALT、CHE 比较,见表 1。

将治疗组和对照组治疗后的指标进一步分析得到:治疗后 T-Bil 两组间比较, $t = 3.7, P < 0.01$ 有非常显著意义;ALT 治疗后两组间比较, $t = 1.0, P > 0.05$ 无显著意义;CHE 治疗后两组间比较 $t = 3.4, P < 0.01$ 有非常显著意义。

表 1 早期两组患者治疗前后 T-Bil、ALT、CHE 比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

Tab 1 TBil, ALT and CHE in two groups of early stage before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后	治疗前后 P 值
T-Bil	治疗组	277.9 ± 63.8	56.5 ± 27.8	< 0.01
(μmol/L)	对照组	253.6 ± 76.7	156.3 ± 56.4	< 0.05
ALT	治疗组	272.9 ± 253.3	5.8 ± 26.1	< 0.01
(u/L)	对照组	315.7 ± 290.8	87.5 ± 70.9	< 0.01
CHE	治疗组	2735.5 ± 872.8	3484.5 ± 1527	> 0.05
(u/L)	对照组	2480.6 ± 1225.3	2247.3 ± 1333.4	> 0.05

2.2 慢重肝中期疗效比较

慢重肝中期两组患者治疗前后 TBil、ALT、CHE 比较,见表 2

表 2 中期两组患者治疗前后 TBil、ALT、CHE 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 TBil, ALT and CHE in two groups of medium stage before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后	治疗前后 P 值
T-Bil	治疗组	301.1 ± 94.7	119.9 ± 102.2	< 0.01
(μmol/L)	对照组	310 ± 129.6	236.9 ± 160.8	< 0.05
ALT	治疗组	258.4 ± 188.8	52.5 ± 22.2	< 0.01
(u/L)	对照组	243.2 ± 220.6	76.6 ± 32.5	< 0.01
CHE	治疗组	2055.5 ± 568.6	2393 ± 794.2	> 0.05
(u/L)	对照组	1936.6 ± 838.1	1551.4 ± 895.3	> 0.05

将治疗组和对照组治疗后的指标进一步分析得到:治疗后 T-Bil 两组比较, $t = 2.7, P < 0.01$ 有非常显著意义;ALT 治疗后两组间比较, $t = 0.6, P > 0.05$ 无显著意义;CHE 治疗后两组间比较 $t = 2.6, P < 0.01$ 有非常显著意义。

2.3 慢重肝晚期疗效比较

慢重肝晚期两组患者治疗前后 T-Bil、ALT、CHE 比较,见表 3

表 3 晚期两组患者治疗前后 T-Bil、ALT、CHE 比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

Tab 3 TBil, ALT and CHE in two groups of advanced stage before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后	治疗前后 P 值
T-Bil	治疗组	468.5 ± 169.9	503.2 ± 261.7	> 0.05

指标	组别	治疗前	治疗后	治疗前后 P 值
(μmol/L)	对照组	401.9 ± 116.7	508.2 ± 170	> 0.05
ALT	治疗组	278.4 ± 280.2	110.5 ± 64.4	< 0.01
(u/L)	对照组	354.2 ± 288.5	92.7 ± 54.3	< 0.01
CHE	治疗组	1725.8 ± 640	1407.4 ± 543	> 0.05
(u/L)	对照组	1762.6 ± 769.6	1134 ± 531.6	> 0.05

将治疗组和对照组治疗后的指标进一步分析得到:治疗后 T-Bil 及 ALT 虽有下降,但 $P > 0.05$ 无显著意义,CHE 亦无明显改善 ($P > 0.05$)。

2.4 总有效率比较

治疗后两组总有效率比较,见表 4。

表 4 治疗后两组总有效率比较表

Tab 4 Therapeutic efficiency in two groups

分组	n	总有效率 %	无效 (n)
治疗组	60	60.0	24
对照组	60	38.3	37

表中数据表明治疗组的总有效率要高于对照组,而对早、中、晚三期的数据作进一步分析得到:早、中期治疗组总有效率明显优于对照组 $\chi^2 > 3.84, P < 0.05$,而晚期组间疗效无显著差异。

2.5 存活率比较

治疗后两组存活率比较见表 5。

表 5 治疗后两组存活率比较

Tab 5 The survival rate in two groups with different stage of hepatitis

分	组	n	存活	存活率 (%)
治疗组	早期	20	18	90
	中期	20	14	70
	晚期	20	2	10
对照组	早期	20	11	55
	中期	20	8	40
	晚期	20	2	10

治疗组 60 例中有 23 例患者死亡,3 例自动出院。对照组 60 例中有 34 例患者死亡,5 例自动出院。

3 讨论

Lipo PGE₁ 为前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂。PGE₁ 能与肝细胞膜上特异受体结合,激活腺苷酸环化酶,使肝细胞内 cAMP 含量升高,胆汁分泌增加(利胆),并可抑制磷酸酯酶活性,从而保护肝细胞膜及溶酶体膜,防止肝细胞破坏;PGE₁ 还能通过蛋白激酶系统解除核内组蛋白对 DNA 合成的阻遏,促进肝细胞再生;PGE₁ 可通过舒张血管、抗凝血、调节 PGI₂/TXA₂ 平衡起到改善肝脏微循环的作用;并对异常的 T 细胞亚群有纠正作用,抑制异常的免疫损伤。加之脂微球制剂的靶向作用,使药效集中于病灶局部和病变血管处,故用原前列腺素 E₁ 的 1/5 ~ 1/10 即可取得相同的疗效。

慢性重型肝炎是在慢性肝炎或活动性肝硬化基础上发生肝细胞的大量坏死而陷入肝衰竭的过程。肝衰竭能否逆转,决定因素是尚存活肝细胞数量多寡。如果肝细胞坏死殆尽,丧失再生基础,欲用药物使肝衰竭逆转的机会甚少,

故在尚有相当数量存活肝细胞的早、中期抓紧监护治疗,是有效提高存活率的关键。

我们根据 2000 年西安会议制定的《病毒性肝炎防治方案》中的有关慢重肝诊断标准,分别判断 Lipo PGE₁ 对慢重肝早、中、晚期的疗效,与对照组相比,其对早、中期慢重肝有效率显著高于对照组。晚期疗效不佳,这与晚期病例均已致有致死性并发症,病情复杂有关。故慢重肝患者尽早使用 Lipo PGE₁ 可明显阻断病情恶化,提高存活率,其为治疗重型肝炎开拓了良好的前景。

参考文献

[1] Veda Y, Matsuo K, Kamei T, *et al*. Protective effect of ret-

iculoendothelial function in the ischemically damaged canine liver [J]. Liver, 1989, 9:6.

[2] 李梦东. 实用传染病学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2000:3.

[3] 张定凤. 重型肝炎的发病机理[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8:307.

[4] 中华传染病寄生虫病学会. 肝脏病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8:324.

收稿日期:2002-07-30