

五酯片治疗酒精性肝炎的疗效观察

王国平, 张忠臣, 夏晨梅 (温岭市第一人民医院消化科, 浙江 温岭 317500)

[摘要] 目的 观察五酯片治疗酒精性肝炎的疗效。方法 将符合纳入标准的110名患者随机分成试验组和对照组。试验组使用五酯片;对照组使用甘草酸二铵肠溶胶囊。观察两组治疗前后临床疗效及谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)的差别。结果 ①试验组总有效率(92.86%)显著高于对照组(77.78%),差异有统计学意义($P < 0.05$);②两组治疗后ALT、AST、TBIL、 γ -GT较治疗前均显著下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$);③治疗后,试验组ALT、AST、TBIL、 γ -GT显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。结论 五酯片可提高酒精性肝炎临床疗效,改善肝功能。

[关键词] 酒精性肝炎;五酯片;肝功能

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)06-0467-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.06.020

The clinical observation of Wuzhi Pian in treatment of alcoholic hepatitis

WANG Guo-ping, ZHANG Zhong-chen, XIA Chen-mei (Department of Gastroenterology, The 1st People Hospital of Wenling, Wenling 317500, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of WuzhiPian in the treatment of alcoholic Hepatitis. **Methods** 110 patients with alcoholic hepatitis were randomly divided into the observed group (accepted treatment of WuzhiPian) and the control group (accepted treatment of Diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules). The difference of clinical efficacy and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), gamma glutamyl transpeptidase (γ -GT) were compared between the two groups. **Results** The effective rate in the observed group (92.86%) was significantly higher than that in the control group (77.78%) ($P < 0.05$); ② The concentration of ALT, AST, TBIL and γ -GT after treatment were significantly lower than that before the treatment ($P < 0.01$); ③ After treatment, the concentration of ALT, AST, TBIL and γ -GT in the observed group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** WuzhiPian could increase therapeutic effect and improve liver function in alcoholic hepatitis patients.

[Key words] alcoholic hepatitis; Wuzhi Pian; liver function

我国南方及中西部省份流行病学调查显示成人 群体酒精性肝病患病率为4.3%~6.5%^[1]。酒精性肝炎的治疗是困扰临床医生的难题,虽然糖皮质激素可改善部分重症酒精性肝炎患者的预后^[2],然而,对于轻中度酒精性肝炎的治疗尚缺乏有效药物。戒酒和营养支持是目前主要的干预手段,使用何种药物护肝治疗仍是引起争议的话题。五酯片为五味子的乙醇提取制剂,具有抗肝细胞损伤作用,具有很好的护肝降酶作用,尚未见治疗酒精性肝炎的相关报道,本研究探讨五酯片治疗轻中度酒精性肝炎的临床疗效,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年5月至2012年5月

在温岭市第一人民医院就诊的酒精性肝炎患者为研究对象。纳入标准:①符合《酒精性肝病诊疗指南》^[2]中酒精性肝炎诊断标准;②愿意参加试验,并签署知情同意书;④已戒酒1月以上。排除标准:①排除其他原因肝损伤,如急慢性病毒性肝炎,自身免疫性肝病等;②有自身免疫缺陷病抗体;③入选前3月内有感染、脓毒症、消化道出血、腹膜炎、肝肾综合征、高血压、心力衰竭和肿瘤;④重症肝炎或伴有脑病者。将入选的110名患者(均为男性)分为两组,试验组56例,年龄40~73岁(50.56±5.24)岁,病程3~37月(15.75±1.63)月,伴腹水者6例(10.71%)。对照组54例,年龄41~74岁(50.49±5.18)岁,病程3~37月(15.68±1.57)月,伴腹水者5例(9.26%)。两组患者的年龄、性别、病程及腹水比例,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 分组及治疗方法 采用随机数字表法将入

[作者简介] 王国平(1970-),男,主治医师。Tel:13958612399, E-mail:wanguopingedu@126.com.

选患者随机分成试验组和对照组。两组均给予严格戒酒、高蛋白低脂饮食,补充维生素 C 片 200 mg/次,3 次/d;复合维生素 B 片,2 片/次,3 次/d;多烯磷脂酰胆碱胶囊,456 mg/次,3 次/d。试验组给予五酯片(广西方略药业有限公司,批号:Z20025766,用法:3 片/次,每日 3 次)护肝治疗;对照组给予甘草酸二铵肠溶胶囊(江苏正大天晴药业股份有限公司,批号:H20040628,用法:150 mg/次,每日 3 次)护肝治疗。两组治疗时间均为 4 周。

1.2.2 疗效标准 疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]。临床治愈:症状消失,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)恢复正常。有效:症状好转,ALT、AST、TBIL 及 γ -GT 基本或接近正常。无效:未达到上述标准。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计学软件统计分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用 t

检验;计数资料用相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 试验组总有效率(92.86%)显著高于对照组(77.78%),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.029, P = 0.025$)。详见表 1。

表 1 两组临床疗效比较(n, %)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效率
对照组	54	18(33.33)	24(44.44)	12(22.22)	42(77.78)
试验组	56	25(44.64)	27(48.21)	4(7.14)	52(92.86)

2.2 两组治疗前后肝功能比较 两组治疗后 ALT、AST、TBIL、 γ -GT 较治疗前均显著下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗后,试验组 ALT、AST、TBIL、 γ -GT 显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。详见表 2。

表 2 两组治疗前后肝功能比较

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	γ -GT(U/L)	TBIL(μ mol/L)
对照组(n=54)				
治疗前	79.42 \pm 8.35	161.33 \pm 12.28	145.89 \pm 12.57	51.23 \pm 5.32
治疗后	52.38 \pm 5.46 ¹⁾	54.52 \pm 5.62 ¹⁾	72.71 \pm 7.88 ¹⁾	25.36 \pm 2.59 ¹⁾
试验组(n=56)				
治疗前	79.57 \pm 8.42	161.56 \pm 12.36	147.62 \pm 12.36	51.23 \pm 5.32
治疗后	26.36 \pm 2.72 ¹⁾²⁾	34.21 \pm 3.54 ¹⁾²⁾	45.36 \pm 4.54 ¹⁾²⁾	16.68 \pm 1.72 ¹⁾²⁾

注: ¹⁾ $P < 0.01$, 与同组治疗前比较; ²⁾ $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较。

3 讨论

酒精性肝炎⁴是酒精性肝病的一个临床分型,是短期内肝细胞大量坏死引起的一组临床病理综合征,主要表现为血清 ALT、AST 升高和 TBIL 明显增高。重症酒精性肝炎是指酒精性肝炎患者出现肝衰竭的表现,如凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、急性肾衰竭、上消化道出血等,常伴有内毒素血症。糖皮质激素可改善 Maddrey 判别函数 ≥ 32 或伴有脑病者的预后,本研究将这些患者排除,以使各组具有可比性。酒精性肝炎护肝治疗尚缺乏特效药物,甘草酸二铵肠溶胶囊在临床中非常常用,但尚缺乏证据。五酯片具有较好的护肝降酶作用,应景妮等⁵研究表明五酯片降酶疗效优于甘草酸二铵肠溶胶囊,然而,在酒精性肝炎治疗方面,五酯片疗效是否优于甘草酸二铵肠溶胶囊尚缺乏研究。

本研究以轻中度酒精性肝炎患者为研究对象,采用随机、前瞻、对照方法,发现试验组有效率(92.86%)显著高于对照组(77.78%),且肝功能

改善程度显著优于对照组。五酯片的主要成分为五味子酯甲⁶。五味子酯甲可诱导肝微粒体细胞色素氧化酶 P450 的活性,对活性氧自由基有拮抗作用,抑制肝细胞膜的脂质过氧化,能促进肝糖原生成,有利于肝细胞功能恢复,能较好降低 ALT,也能一定程度降低 AST,使 ALT、AST 同步下降。在酒精性肝炎发病机制方面,“二次打击”学说是目前受临床专家相对认可的学说,酒精因素作为初次打击,通过氧化应激促使反应性氧化物增加,而诱发肝脏脂肪聚集。在氧化应激相关的脂质过氧化及炎性细胞因子的作用下,使脂肪变的肝细胞发生第二次打击,造成炎症、坏死和纤维化⁷⁾。而五酯片抑制脂质过氧化作用可能为其提高疗效和降酶效果的重要原因,但本研究并未检测脂质过氧化相关指标,仅为临床疗效观察,尚存不足。甘草酸二铵肠溶胶囊具有较强的抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用,但能否改善脂质过氧化,尚未见相关报道。

综上所述,本研究提示五酯片可提高酒精性肝炎临床疗效,改善肝功能,这可能源于其改善脂质过

氧化的作用。然而,本研究为单中心研究,未探讨相关机制,尚存不足。

【参考文献】

[1] 黄顺玲,戴水奇,张雪红,等. 湖南省酒精性肝病流行病学调查概况[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(3): 426.
[2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(1): 167.
[3] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第1辑)[S]. 1993: 57.

[4] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease[J]. Hepatology, 2010, 51(4): 307.
[5] 应景妮. 五酯片治疗轻度药物性肝损害效果观察[J]. 中国乡村医药, 2012, 19(12): 50.
[6] 肖刚,熊富良,张良,等. 高效液相色谱法测定五酯分散片中五味子酯甲含量[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(10): 1485.
[7] 殷晓轩,尹常健. 酒肝宁煎剂对酒精性肝损伤大鼠 CYP2E1 及白介素6、肿瘤坏死因子- α 含量的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(4): 305.

[收稿日期]2013-01-07

[修回日期]2013-05-30

(上接第447页)

(续表1)

化合物	R ₁	R ₂	收率(%)	熔点(°C)	¹ H-NMR
2b	OH	4-Me	95	171~173	(400 MHz, DMSO) δ : 10.30 (s, 1H, OH), 8.22 (s, 2H, CH-N), 7.46~7.43 (d, J = 9.2, 2H, ArH), 7.28~7.26 (d, J = 8, 2H, ArH), 2.26 (s, 3H, Me)
2c	OH	4-COOMe	94	185~188	(400 MHz, DMSO) δ : 10.30 (s, 1H, OH), 8.23 (s, 2H, CH-N), 8.01~7.99 (d, J = 8.8, 2H, ArH), 7.27~7.24 (d, J = 8, 2H, ArH), 3.86 (s, 3H, COOMe).
2d	OH	2-Cl	94	149~150	NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.32 (s, 1H, OH) δ = 8.24 (s, 2H, CH-N), 7.47~7.45 (dd, 1H, J = 7.9, 1.2, ArH), 7.34~7.29 (m, 1H, ArH), 7.24~7.18 (m, 2H, ArH).
2e	OH	3-Cl	93	144~145	(400 MHz, DMSO) δ : 10.28 (s, 1H, OH), 8.21 (s, 2H, CH-N), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.38~7.15 (m, 3H, ArH),
2f	OH	4-Cl	94	153~155	(400 MHz, DMSO) δ : 10.31 (s, 1H, OH), 8.24 (s, 2H, CH-N), 7.46~7.7.32 (m, 4H, ArH)
2g	OH	3-Br	93	189~191	NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.30 (s, 1H, OH) δ = 8.26 (s, 2H, CH-N), 7.46~7.43 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2, ArH), 7.36~7.26 (m, 1H, ArH), 7.26~7.19 (m, 2H, ArH).

对2-氯-5-羟基嘧啶进行苄基保护时,溴苄的摩尔量由文献^[2]的2当量改进为1.1当量,降低了成本;反应温度由90~100°C改进为室温下进行,使操作更简便,收率达到86%,与文献(89%)相当。

合成2-(4-甲酸甲酯苯氧基)-5-羟基嘧啶的过程中,130°C反应10h后,但仍较多量原料不能完全反应,可能由于氯的活性不好,后加入催化量的碘化钾,反应进行较完全,收率明显提高,可达82%~94%。

文献脱苄基保护过程中,常用钨碳加氢方法^[3,4],但此方法需在一定压力下进行,且高压下易造成卤素被脱去,笔者采用钨碳在甲酸铵条件下加热反应3h即可,反应时间由8h缩短为3h,无需压力,不需要使用氢气,且未对卤素产生影响。

本研究提出了一条全新的取代苯氧基嘧啶类化合物制备方法,并合成了13个未见文献报道的取代苯氧基嘧啶类化合物。该合成方法操作简单,条件温和,适用性广。本研究提出的制备工艺对开展同

类合成工作具有一定的指导意义。

【参考文献】

[1] Zoller G, Schmoll D, Mueller M, et al. Heterocyclic compounds, processes for their preparation, medicaments comprising these compounds, and the use thereof [P]. WO, 2010003624, 2010-01-14.
[2] Okada H, Koyanagi T, Yamada N, et al. Synthesis and anxiolytic activity of N-substituted cyclic imides (1R*, 2S*, 3R*, 4S*)-N-[4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl] butyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide (Tandospirone) and related compounds [J]. Chem Pharm Bull, 1991, 39: 1308.
[3] Susheel JN, Mukund J, Johan B, et al. A simple Cu-catalyzed coupling approach to substituted 3-Pyridinol and 5-Pyrimidinol antioxidants [J]. J Org Chem, 2008, 73(23): 9326.
[4] Chapman D, Gabos B, Munck RM, et al. Preparation of hydantoin derivatives for use as MMP inhibitors [P]. WO, 2008065393, 2008-06-05.

[收稿日期]2012-10-24

[修回日期]2013-04-25