

左卡尼汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的效果

纪奕锋 洪万东 朱启槐

摘要 目的:观察左卡尼汀联合多烯磷脂酰胆碱(易善复)治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的临床价值。方法:治疗组用左卡尼汀注射液 2 g 加入 0.9%氯化钠溶液 100 mL 中静脉滴注,每天 1 次,联合易善复注射液 10 mL 加入 10%葡萄糖注射液 10 mL 中静脉滴注,每天 1 次。对照组单用易善复注射液 10 mL 加入 10%葡萄糖注射液 10 mL 中静脉滴注,每天 1 次。两组均用药 4 周,治疗期间不给其他护肝、降酶和降血脂类药物。结果:治疗 4 周末两组患者 ALT 和 AST 均较治疗前显著下降,但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组 TC 和 TG 分别较治疗前有显著下降($P < 0.01$),而对照组 TC、TG 水平治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组临床症状、血脂及 B 超声像图改善的总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。结论:左卡尼汀联合易善复能通过调节肝脏脂质代谢降低血脂,减少肝脏脂类蓄积,并有护肝、降酶和改善脂肪肝 B 超声像图的作用,且无明显不良反应,是治疗 NAFLD 的有效手段之一。

关键词 脂肪肝 左卡尼汀 易善复

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种病变主体在肝小叶以肝细胞脂肪变性和脂肪贮积为病理特征但无过量饮酒史的临床综合征。左卡尼汀(L-carnitine, LC)是近年来备受重视的能量代谢治疗药物之一。动物实验证明,LC 能改善大鼠肝脏脂肪变性。我们采用 LC 联合多烯磷脂酰胆碱(易善复)治疗 NAFLD,并以易善复作为对照进行临床对比研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择标准^[1]:凡具备下列第 1~4 项和第 5 或第 6 项中任一项者即可诊断为非酒精性脂肪性肝病。(1)无饮酒史或饮酒折合乙醇量每周 < 40 g。(2)除外病毒性肝炎、全胃肠外营养等可导致脂肪肝的特定疾病。(3)除原发病临床表现外,可出现乏力、腹胀、肝区隐痛等症状,可伴肝脾肿大。(4)血清转氨酶可升高,并以丙氨酸氨基转移酶(ALT)增加为主,常伴有 γ -谷氨酰转肽酶、三酰甘油(TG)等水平增高。(5)肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准。(6)肝脏组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。2006 年 2 月至 2008 年 2 月符合上述条件的门诊和住院患者共 82 例。用随机数字表法将患者分为两组,治疗组 50 例,其中男 21 例,女 29 例,平均年龄(46.6 ± 11.3)岁。对照组 32 例,其中男 13 例,女 19 例,平均年龄(45.1 ± 10.7)岁。两组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 (1)一般治疗:两组均进行控制饮食(参照《高脂血症的膳食治疗》^[2]),禁止饮酒,适当运动。(2)治疗组给 LC 注射液(江苏产,1 g/支)2 g 加入 0.9%氯化钠溶液 100 mL 中静脉滴注,每天 1 次,联

合易善复注射液(北京产,232.5 mg/5 mL)10 mL 加入 10%葡萄糖注射液 10 mL 中静脉滴注,每天 1 次。对照组单用易善复注射液 10 mL 加入 10%葡萄糖注射液 10 mL 中静脉滴注,每天 1 次。两组均用药 4 周,期间不给其他护肝、降酶和降血脂类等药物。

1.3 观察指标和疗效评价标准 两组治疗前后分别抽取空腹静脉血检测 ALT、AST、TG、TC 水平;治疗前、后 B 超检查分别由同一位医师进行,对比观察肝脏声像图变化。参考文献^[3]临床疗效分为,(1)显效:症状、体征基本消失,肝功能、血脂各项指标恢复正常或下降 50%以上, B 超肝脏声像图恢复正常或明显改善(下降 2 个等级);(2)有效:症状、体征明显改善,肝功能、血脂各项指标下降 20%~50%,B 超肝脏声像图下降 1 个等级;(3)无效:症状、体征无明显改善,肝功能、血脂各项指标下降 20%以下, B 超肝脏声像图无明显变化。

1.4 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 和百分率(%)表示, t 检验和 χ^2 检验分析组间差异,临床疗效采用 Ridit 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肝功能和血脂的改变 见表 1,治疗 4 周末两组病例 ALT 和 AST 水平均较治疗前显著下降,但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组 4 周末 TC 和 TG 分别较治疗前显著下降($P < 0.01$),而对照组 TC 和 TG 水平治疗前、后差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 临床疗效 见表 2,治疗组 4 周末临床症状、血脂及 B 超声像图改善的总有效率显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗组和对照组用药 4 周末肝功能酶学指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不良反应 两组在整个治疗过程中均未出现明显的不良反应发生,耐受性良好。

作者单位:325300 浙江省文成县人民医院消化内科(纪奕锋);
325000 温州医学院附属第一医院消化内科(洪万东,朱启槐)

表 1 两组 ALT、AST、TC、TG 的比较

组别	例数		ALT(U/L)	AST(U/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
治疗组	50	治疗前	110.7 ± 16.2	79.2 ± 25.2	7.12 ± 0.93	3.31 ± 0.90
		治疗后	36.7 ± 8.7*	34.9 ± 16.0*	4.86 ± 2.10* [△]	2.10 ± 0.87* [△]
对照组	32	治疗前	102.4 ± 13.5	76.6 ± 25.1	6.78 ± 2.25	2.89 ± 0.90
		治疗后	35.5 ± 10.3*	39.5 ± 20.4*	6.22 ± 1.98	2.80 ± 0.86

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 两组临床疗效评价

组别	例数	观察指标	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	50	症状	36	11	3	94.0*
		肝功能(ALT、AST)	45	5	0	100
		血脂检查	39	6	5	90.0*
		B 超检查	7	37	6	88.0*
对照组	32	症状	21	5	6	81.3
		肝功能(ALT、AST)	20	11	1	96.9
		血脂检查	2	17	13	59.4
		B 超检查	2	15	15	53.1

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

LC 又称左旋肉碱,是 1905 年由俄国科学家从肌肉提取物中发现的一种具有左旋性生物活性的物质,是人体长链脂肪酸代谢产生能量所必需的一种物质。近年来 LC 成为备受重视的能量代谢治疗的药物之一,临床上已用于心血管系统、内分泌系统等疾病的治疗。早在 1993 年,Shimura 和 Hasegawa 就发现 LC 可显著降低高脂饮食喂养大鼠的 TG 和极低密度脂蛋白水平,其中 TG 减少超过 50%,血浆葡萄糖和胆固醇水平也有不同程度的降低,但目前有关 LC 与 NAFLD 的临床报道较少^[4]。LC 是一种与机体脂肪酸代谢密切相关的化合物,目前认为其主要生物学作用有^[5]:(1)LC 将长链脂肪酸从胞浆转运入线粒体内膜,经 Krebs 循环进行 β 氧化,产生三磷酸腺苷供能。(2)保持线粒体内乙酰 CoA/CoA 比值稳定。(3)将乙酰基和中链酰基运出过氧化物酶体,并运至其他需要乙酰 CoA 的生物合成部位。促进蛋白质降解及缬氨酸、赖氨酸和异亮氨酸的 α 酮酸氧化。(4)通过防止铁螯和物形成捕捉自由基,当初级抗氧化屏障不能完全清除自由基时,LC 可作为长链酰基的载体参与膜的修复,起到次级抗氧化防御屏障作用。(5)LC 与丙二酸单酰 CoA 联合刺激肝脏生酮过程的启动。LC 缺乏时,肝脏生酮过程受阻,可导致代谢紊乱。LC 还能加速乙酰乙酸氧化,促进酮体的清除和利用。(6)负反馈调节赖氨酸、蛋氨酸等氨基酸的代谢。(7)促进氨代谢。另外,易善复的主要活性成分为多聚磷脂酰胆碱二酰甘油或多聚乙酰卵磷脂,是构成所有细胞膜和亚

细胞膜的重要组成部分,且大量的动物实验显示,使用易善复无中毒的潜在危险,因此被认为是安全无毒的植物类药物之一^[6]。易善复能对已破坏的肝细胞膜进行生理性修复,还有减少氧应激与脂质过氧化,抑制肝细胞凋亡,降低炎症反应和抑制肝星状细胞活化等功能,从多方面保护肝细胞免受损害,使 NAFLD 的症状得到缓解。我们通过观察,LC 联合易善复治疗 NAFLD 能有效改善临床症状(总有效率 94.0%)、降低 TC 和 TG 水平(总有效率 90.0%);显著改善脂肪肝声像图(总有效率 88.0%);总有效率均显著高于对照组。虽然治疗组和对照组用药 4 周末肝功能酶学指标差异无统计学意义,但用药后两组 ALT、AST 水平显著低于治疗前。对照组结果显示不能显著改善 NAFLD 的高脂血症和肝脏 B 超声像图,提示易善复虽具有确切的护肝、降酶作用,却不能明显改善肝脏的脂肪蓄积。治疗组仅有 7 例出现 B 超肝声像图恢复正常或明显改善(下降 2 个等级),参考相关研究文献,其原因可能为 LC 只是肝脏 β 氧化的一个条件限制因素,只有在 LC 缺乏时补充 LC 才能减轻肝脏的脂质沉积。

研究结果显示,LC 联合易善复能通过调节肝脏脂质代谢降低血脂,减少肝脏脂类蓄积,发挥护肝、降酶、改善脂肪肝 B 超声像的作用,且无明显不良反应,是我们治疗 NAFLD 的有效手段之一。

4 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组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准 [J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(2): 71.
- [2] 中华心血管杂志编辑委员会血脂异常防治对策专题组. 高脂血症的膳食治疗 [J]. 中华心血管杂志, 1997, 25(3): 173.
- [3] 程吉东, 杨大男, 李辉. 清肝合剂治疗酒精性脂肪肝 53 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(4): 241-242.
- [4] 李淑敏. 左卡尼汀的临床应用进展 [J]. 职业与健康, 2006, 22(16): 1303-1305.
- [5] 施键, 刘苏, 谢渭芬. 左旋卡尼汀与肝病 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(7): 556-558.
- [6] Lieber C S. Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over the last 50 years [J]. Roczn Akad Med Białymst, 2005, 50(1): 7-20.

(收稿: 2008-06-17)