

左卡尼汀联合多烯磷脂酰胆碱对酒精性肝病的疗效

林松挺, 陈正义

(海口市人民医院 消化内科, 海南 海口 570208)

[摘要] 目的: 探讨左卡尼汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病患者的临床疗效。方法: 选取酒精性肝病患者 80 例, 随机分为治疗组与对照组。治疗组采用左卡尼汀与多烯磷脂酰胆碱联合治疗, 对照组采用多烯磷脂酰胆碱治疗。疗程 4 周, 观察治疗前后患者的症状体征、肝功能指标及肝脏纤维化指标的变化。结果: 治疗 4 周后, 对照组的总有效率为 80.0%, 对照组的总有效率为 95.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者治疗前肝功能指标和肝纤维化指标无明显差异 ($P > 0.05$), 治疗后与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 4 周后治疗组与对照组比较, 肝功能指标和肝纤维化指标改善更加明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 左卡尼汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病, 能够有效改善患者肝功能以及延缓肝纤维化进程, 值得临床推广使用。

[关键词] 肝疾病; 酒精性; 左卡尼汀; 磷脂酰胆碱类

[中图分类号] R575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)08-0882-04

Therapeutic Efficacy of Levocarnitine Combined with Polyene Phosphatidylcholine on Patients with Alcoholic Liver Disease

LIN Songting, CHEN Zhengyi

(Department of Gastroenterology, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effects of levocarnitine combined with polyene phosphatidylcholine on the treatment of alcoholic liver disease. **Method:** Eighty patients diagnosed with alcoholic liver disease were divided randomly into two groups, therapeutic group and control group. Therapeutic group received treatment of levocarnitine combined with polyene phosphatidylcholine, while control group was treated with polyene phosphatidylcholine treatment; both groups were treated for 4 weeks. The clinical symptoms and signs, liver functions tests and indexes of hepatic fibrosis were evaluated before and after treatment. **Results:** After 4 weeks' treatment, the therapeutic group got total effective rate of 95.0% which was obviously higher than that of control group (80.0%), differences were statistical significant ($P < 0.05$). The indexes of liver functions and hepatic fibrosis had no significant differences before treatment ($P > 0.05$). However, four weeks' of treatment, comparing therapeutic group with control group, indexes of liver functions and hepatic fibrosis had ameliorated obviously, differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Levocarnitine combined with polyene phosphatidylcholine as treatment for alcoholic liver disease can effectively improve liver function and inhibit the progress of hepatic fibrosis, which should be worthy of promotion.

[Key words] liver diseases; alcoholic; levocarnitine; phosphatidylcholines

酒精性肝病是长时间大量饮酒导致肝脏损害, 已成为我国仅次于 HBV 性肝炎的第二大病因。保

护肝功能, 延缓肝脏纤维化进程是治疗的关键。传统的治疗方法以支持治疗为主, 戒酒、补充高蛋白

饮食、补充磷脂和多种 B 族维生素、保肝药物等。左卡尼汀的主要功能是促进脂类代谢。它既能将长链脂肪酸带进线粒体基质,并促进其氧化分解,为细胞提供能量,又能将线粒体内产生的短链脂酰基输出。多烯磷脂酰胆碱的主要作用是通过直接影响膜结构使受损的肝功能和酶活力恢复正常,调节肝脏的能量平衡,促进肝组织再生,将中性脂肪和胆固醇转化成容易代谢的形式,稳定胆汁等。通过对酒精性肝病患者进行左卡尼汀与多烯磷脂酰胆碱联合治疗,探讨其临床疗效以及作用价值,现将治疗结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月~2014 年 12 月消化科收治的诊断明确的酒精性肝病患者 80 例,其中男性 60 例,女性 20 例,32~65 岁,平均 (46.5 ± 3.4) 岁,按照入院顺序随机分为治疗组和对照组,每组 40 例。治疗组中男性 32 例,女性 8 例,平均 (46.1 ± 4.3) 岁;对照组男性 28 例,女性 12 例,平均 (46.8 ± 2.8) 岁。纳入标准:参照中华医学会发布的《酒精性肝病诊疗指南》^[1],根据其饮酒史、临床症状、生化检查、影像学检查以及排除其他原因导致的肝病(包括嗜肝病毒现症感染以及药物、中毒性肝损伤和自身免疫性肝病等)5 项进行诊断,其中符合前 3 项和第 5 项,或第 1、2、4 项和第 5 项可诊断酒精性肝病。排除标准:非酒精性肝硬化患者。本组研究中,所有患者在性别、年龄、治疗前肝脏各项生化指标以及纤维化指标方面无明显差异,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患者治疗期间均严格戒酒,实施相同的基础治疗,包括给予高蛋白低脂饮食,补充各种维生素,改善症状,适量运动等。治疗组给予 0.9% 氯化钠溶液 100 mL + 2 g 左卡尼汀注射液静脉滴注,1 次/d,10% 葡萄糖注射液 10 mL + 多烯磷脂酰胆碱注射液 10 mL,1 次/d,静脉续滴;对照组给予 10% 葡萄糖注射液 10 mL + 多烯磷脂酰胆碱注射液 10 mL,1 次/d,静脉续滴。治疗期间避免使用其他具有保护肝功能、降酶降脂药等药物。治疗 4 周后进行评估。

1.3 评估指标

观察治疗前后患者的临床疗效(症状、体征改

变),同时观察肝功能指标:谷草转氨酶(AST),谷丙转氨酶(ALT),总胆红素(TBil),谷氨酰转肽酶(GGT),碱性磷酸酶(ALP);肝纤维化指标:透明质酸(HA),Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ),Ⅳ型胶原(Ⅳ-C),层黏连蛋白(LN)。显效,患者症状及体征消失,肝功能达到正常范围;有效,患者症状及体征有所改善,肝功能指标下降原测量值的 1/2 以上;无效,患者症状体征无明显改善,肝功能指标下降不明显,甚至升高;治疗总有效率 = 有效率 + 显效率^[2]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

治疗后,对照组的总有效率为 80.0%,治疗组的总有效率为 95.0%,治疗组与对照组总有效率相比,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.11$, $P = 0.043$),见表 1。

表 1 两组酒精性肝病患者治疗效果

Tab. 1 Treatment effect of both groups

分组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	40	27	11	4	95.0 ⁽¹⁾
对照组	40	13	19	10	80.0

⁽¹⁾与对照组总有效率比较 $P < 0.05$

2.2 肝功能指标

两组酒精性肝病患者治疗前 5 项肝功能指标比较,差异无统计学意义($t = 0.17, 0.14, 0.064, 0.076, 0.17$, $P = 0.86, 0.89, 0.95, 0.94, 0.87$)。两组酒精性肝病患者治疗后 5 项肝功能指标较治疗前都有明显改善,治疗后治疗组肝功能各项指标较对照组改善更明显,差异具有统计学意义($t = 7.42, 12.06, 3.76, 3.81, 4.26$, $P = 0.00, 0.00, 0.0003, 0.0003, 0.0001$)。见表 2。

2.3 肝纤维化指标

两组酒精性肝病患者治疗前 4 项肝纤维化指标相比,差异无统计学意义($t = 0.1, 0.09, 0.079, 0.14$, $P = 0.91, 0.93, 0.94, 0.89$)。两组患者治疗后 4 项肝纤维化指标低于治疗前,与对照组比较,各项指标改善明显,差异有统计学意义($t = 4.4, 4.22, 9.24, 6.04$, $P = 0.00, 0.0001, 0.00, 0.00$),

见表 3。

表 2 治疗组与对照组治疗前后 5 项肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of liver function parameters of both groups before and after treatment

分组	处置	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(mol/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)
治疗组	治疗前	181.9 ± 51.2	172.3 ± 29.4	84.2 ± 27.4	328.5 ± 100.9	189.3 ± 64.6
	治疗后	42.8 ± 12.2 ⁽¹⁾⁽²⁾	40.5 ± 11.8 ⁽¹⁾⁽²⁾	29.4 ± 12.1 ⁽¹⁾⁽²⁾	120.4 ± 58.3 ⁽¹⁾⁽²⁾	90.4 ± 38.3 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组	治疗前	179.8 ± 56.4	171.4 ± 28.6	83.8 ± 28.3	326.7 ± 111.6	191.8 ± 67.9
	治疗后	69.4 ± 19.1 ⁽²⁾	76.3 ± 14.6 ⁽²⁾	42.5 ± 18.4 ⁽²⁾	179.5 ± 78.8 ⁽²⁾	129.8 ± 44.2 ⁽²⁾

⁽¹⁾ 两组患者治疗后与治疗前比较 $P < 0.05$; ⁽²⁾ 两组患者治疗后各项指标比较 $P < 0.05$

表 3 治疗组与对照组治疗前后 4 项肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of hepatic fibrosis parameters of both groups before and after treatment

分组	处置	HA(μg/L)	PC-III(μg/L)	IV-C(μg/L)	LN(μg/L)
治疗组	治疗前	234.8 ± 59.1	248.6 ± 55.2	183.8 ± 37.6	272.3 ± 60.3
	治疗后	143.3 ± 47.6 ⁽¹⁾⁽²⁾	133.8 ± 29.4 ⁽¹⁾⁽²⁾	86.1 ± 23.2 ⁽¹⁾⁽²⁾	135.6 ± 36.1 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组	治疗前	233.4 ± 61.5	247.5 ± 59.7	184.5 ± 41.3	270.3 ± 64.2
	治疗后	187.2 ± 41.4 ⁽²⁾	170.2 ± 45.9 ⁽²⁾	142.1 ± 30.5 ⁽²⁾	192.7 ± 47.6 ⁽²⁾

⁽¹⁾ 与治疗前比较 $P < 0.05$, ⁽²⁾ 与对照组比较 $P < 0.05$

3 讨论

酒精性肝病是由于大量期饮酒而导致的肝脏慢性疾病,其病程主要分为酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、肝脏纤维化以及终末期的肝硬化^[3],少部分患者也有可能摄入大量酒精导致肝细胞大面积坏死,严重者可能导致肝功能衰竭,危害患者的生命。酒精可以影响细胞氧化还原过程,使代谢过程中还原型辅酶 I(NADH)升高,导致 NADH/NAD 比值增加,最终抑制脂肪酸的代谢^[4]。大量的 FFA 蓄积在肝细胞中,会影响肝细胞膜结构的流动性,导致细胞损害以及病程进展^[5]。近年来,地方流行病学显示我国酒精性肝病患者呈增加趋势,其中华北地区在近 30 年,嗜酒人群比例由 0.21% 升至 14.3%,而中部、西部以及南方地区也升高到 30.9%~43.4%^[6]。导致酒精性肝病的危险因素较多,主要包括饮酒剂量、饮酒时间长短、酒精的浓度、性别、种族、遗传以及自身的营养状况等^[7],这些高危因素在不同个体之间差异较大,机制复杂,有报道称汉族人中关于酒精代谢的关键酶 ADH2、ADH3 和 ALDH2 的等位基因频率和基因型有别于西方国家,这可能是我国酒精性肝病患者低于西方国家的原因^[8]。不管患者是由何种高危因素导致酒精性肝病,其最终的病理生理过程、临床症状、肝功能损害、并发症以及对患者的影响是相似的,治疗上除控制高危因素以外,保护肝功能、预防肝脏

纤维化以及抑制疾病进展显得尤为重要,其中改善肝细胞膜结构功能状态以及调节肝细胞内脂质代谢是最重要的治疗靶点之一^[9-10]。

多烯磷脂酰胆碱作为临床上常用的一种细胞膜稳定剂,它不但能够稳定酒精性肝病患者肝细胞的膜结构,同时还能为细胞提供能量,对被破坏的肝细胞膜进行生理修复,减轻氧化应激和脂质过氧化,较少细胞凋亡、减轻炎症反应以及抑制肝星状细胞激活、增生等^[11]。正是这种多方面的保护作用,使得多烯磷脂酰胆碱常用于治疗各种肝脏疾病。左卡尼汀是与机体 FFA 代谢密切相关化合物,研究显示左卡尼汀具有多种生物学效应。其生物主要作用包括将长链的脂肪酸转运到肝细胞线粒体胞质内,通过柠檬酸循环氧化产生 ATP,维持线粒体中乙酰 CoA 与辅酶比值的稳定,将乙酰基和中链酰基转运至其他需要部位,促进蛋白质的降解以及氨基酸的氧化作用,此外,还能与丙二酰单酰 CoA 联合加速酮体的生成,促进其利用和清除等。左卡尼汀多靶点的作用机制,使肝细胞内 FFA 能够得到及时的代谢以及清除,能够有效地保护肝脏功能和抑制病情的发展^[12]。在本组研究中,两组患者在治疗前性别、年龄、肝功能指标、肝纤维化指标等并无明显差异,治疗组给予左卡尼汀+多烯磷脂酰胆碱治疗,对照组给予单纯的多烯磷脂酰胆碱治疗,两组患者在治疗 4 周以后,患者的症状体征都有好转,肝功能指标、肝纤维化指标也有改善,说明不管是单用多烯磷脂酰胆碱还是左卡尼汀与

多烯磷脂酰胆碱联合使用,都能改善患者病情。但是治疗组患者总有效率(95.0%)大于对照组总有效率(80%),差异明显,有统计学意义。此外,治疗组患者联合使用左卡尼汀与多烯磷脂酰胆碱治疗后与对照组患者单纯使用多烯磷脂酰胆碱治疗后相比,治疗组肝功能指标(AST,ALT,TBil,GGT,ALP)以及肝纤维化指标(HA,PC-III,IV-C,LN)较对照组改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明治疗组在加用左卡尼汀治疗后,对酒精性肝病患者病情能够达到明显的改善作用,这可能与左卡尼汀对肝细胞的多种生物学效应有关。

综上所述,酒精性肝病患者联合使用左卡尼汀与多烯磷脂酰胆碱治疗后,对患者肝功能保护作用以及抑制肝纤维化发展较为明显,值得临床上推广使用。

4 参考文献

- [1] 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[J]. 中华肝脏病杂志, 2010(3): 167-170.
- [2] 宋传芳,刘冰熔. 急性肝衰竭的综合治疗[J]. 世界华人消化杂志, 2012(33): 3237-3243.
- [3] Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015(4): 231-242.
- [4] Toshikuni N, Tsutsumi M, Arisawa T. Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2014(26): 8393-8406.
- [5] 杨万枝,吕雄文. 酒精性肝病发病机制研究进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2012(1): 97-100.
- [6] 鲁晓岚,陶明,罗金燕. 饮酒与肝病流行病学调查[J]. 中华肝脏病杂志, 2002(6): 467-468.
- [7] 厉有名. 酒精性肝病的流行病学特点 [J]. 实用肝脏病杂志, 2012(3): 180-182.
- [8] 负建蔚,苾新明. 酒精性肝病研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2012(1): 44-47.
- [9] 管文婕,吕雄文,杨万枝,等. 酒精性肝病治疗的研究进展 [J]. 安徽医药, 2011(8): 925-927.
- [10] Ma AL, Guo XZ, Liu X, et al. Efficacy comparison between bicyclol and polyene phosphatidylcholine treatments for alcoholic liver disease [J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2011(6): 471-472.
- [11] Okiyama W, Tanaka N, Nakajima T, et al. Polyene-phosphatidylcholine prevents alcoholic liver disease in PPARalpha-null mice through attenuation of increases in oxidative stress [J]. Hepatol, 2009(6): 1236-1246.
- [12] Kępka A, Szajda SD, Waszkiewicz N, et al. Carnitine: function, metabolism and value in hepatic failure during chronic alcohol intoxication [J]. Postępy Hig Med Dosw (Online), 2011(65): 645-53.

(2015-03-15 收稿 2015-06-07 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 赵毅

(上接第 881 页)

- [7] Yoshida I, Azuma M. An alternative receptor to poly I:C on cell surfaces for interferon induction [J]. Microbiol Immunol, 2013(5): 329-333.
- [8] Murray C, Griffin EW, O'Loughlin E, et al. Interdependent and independent roles of type I interferons and IL-6 in innate immune, neuroinflammatory and sickness behaviour responses to systemic poly I:C [J]. Brain Behav Immun, 2015 pii: S0889-1591(15)00114-2.
- [9] Wang PH, Weng SP, He JG. Nucleic acid-induced antiviral immunity in invertebrates: an evolutionary perspective [J]. Dev Comp Immunol, 2015(2): 291-296.

- [10] 许婷. 眼部带状疱疹采用阿昔洛韦联合龙胆泻肝汤治疗的效果观察 [J]. 中国卫生产业, 2014(2): 159-160.
- [11] 李建萍,赵英侠,陈坚. 针刺与应激免疫关系的实验研究. 针刺研究, 2000(2): 104-105.

(2015-02-17 收稿 2015-05-25 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 周凌