

· 临床论著 ·

腺苷钴胺治疗肝炎肝硬化贫血84例疗效分析

黄容海 贾哲 蒋力 张珂 鲁岩 赫嵘 丁振昊 李勤涛 郭立民 李宝亮 张维燕

【摘要】目的 探讨腺苷钴胺在肝炎后肝硬化合并贫血患者治疗中的意义。**方法** 回顾性分析2007年1月至2012年12月首都医科大学附属北京地坛医院外科所收治的肝炎后肝硬化合并贫血患者共84例,给予腺苷钴胺1.5 mg/次,1次/d,肌肉注射,治疗2周。观察患者治疗前后血红蛋白定量、红细胞计数、网织红细胞等指标的变化情况。**结果** 与治疗前比较,治疗后患者体内血红蛋白、红细胞计数、网织红细胞水平均显著升高,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01)。**结论** 腺苷钴胺治疗肝炎肝硬化合并贫血的患者,可显著提高其体内血红蛋白含量、提高红细胞数量,从而改善其贫血状态。

【关键词】 腺苷钴胺; 肝炎肝硬化; 贫血; 血红蛋白; 网织红细胞

Effects analysis of adenosylcobalamin treatment on 84 patients with hepatitis cirrhosis and anemia

HUANG Rong-hai, JIA Zhe, JIANG Li, ZHANG Ke, LU Yan, HE Rong, DING Zhen-hao, LI Qin-tao, GUO Li-min, LI Bao-liang, ZHANG Wei-yan. Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: ZHANG Wei-yan, Email: drzwy@sohu.com

【Abstract】Objective To analyze the therapeutic importance of adenosylcobalamin on 84 patients with hepatitis cirrhosis and anemia. **Methods** Data of 84 cases with viral hepatitis cirrhosis and anemia in department of hepatobiliary surgery of Beijing Ditan hospital, Capital Medical University from January 2007 to December 2012 were analyzed by descriptive methods. The patients were treated with adenosylcobalamin (1.5 mg intramuscular injection once a day) for two weeks. The level of hemoglobin quantitative, red blood cell count, reticulocyte count and other related informations before and after treatment were compared, respectively. **Results** Compared with that before treatment, the hemoglobin and red blood cell count, reticulocyte value of patients were significantly higher after treatment (all $P < 0.01$). **Conclusions** Adenosylcobalamin could significantly improve the hemoglobin content and the red blood cell count in patients with viral hepatitis cirrhosis and anemia.

【Key words】 Adenosylcobalamin; Hepatitis cirrhosis; Anemia; Hemoglobin; Reticulocyte

腺苷钴胺(adenosylcobalamin), 又称腺苷辅酶维生素B₁₂, 化学名为5, 6-二甲基苯并咪唑基-5-脱氧腺嘌呤核苷基钴胺, 是维生素B₁₂的活性辅酶形式之一。腺苷钴胺存在于细胞线粒体内, 直接参与血红蛋白的合成, 促进红细胞的发育和成熟, 可以提高体内血红蛋白含量, 改善贫血^[1]。本科室利用腺苷钴胺治疗肝炎后肝硬化合并贫血的患者都取得了良好的效果, 为证实该药物对肝炎后肝硬化合并贫血的治疗效果, 本研究对比一定时间段内腺苷钴胺治疗2周前后的效果进行评价, 现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选择2007年1月至2012年12月首都医科大学附属北京地坛医院住院的肝炎后肝硬化合并贫血的患者共84例, 其中男性59例, 女性25例, 年龄21~72岁, 平均年龄(46.39 ± 9.57)岁。患者均经病史及辅助检查确诊为肝炎后肝硬化疾病同时合并贫血。贫血的严重程度可分为以下4级: ①轻度: 血红蛋白低限(成年男性120 g/L, 成年女性110 g/L)~91 g/L, 症状轻微。②中度: 血红蛋白90~61 g/L, 体力劳动后心慌气短。③重度: 血红蛋白60~31 g/L, 休息时已感心慌气短。④极度: 血红蛋白< 30 g/L, 常合并贫血性心脏病。本组研究84例患

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.04.008

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院外科(黄容海、贾哲、蒋力、张珂、鲁岩、赫嵘、丁振昊、李勤涛、郭立民、李宝亮); 清华大学附属第一医院(张维燕)

通讯作者: 张维燕, Email: drzwy@sohu.com

表1 入组患者贫血程度分组

| 组别 | 例数 | 男(例) | 女(例) | 平均年龄(岁) |
|------|----|------|------|---------|
| 重度贫血 | 25 | 18 | 7 | 45.48 |
| 中度贫血 | 32 | 21 | 11 | 48.25 |
| 轻度贫血 | 27 | 18 | 9 | 45.04 |

表2 治疗前后患者体内血红蛋白、红细胞计数、网织红细胞数值变化及比较($\bar{x} \pm s$)

| | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|----------|----------|
| 红细胞计数($\times 10^{12}/L$) | 3.02 \pm 0.45 | 3.50 \pm 0.42 | -15.540 | 0.000 |
| 血红蛋白(g/L) | 82.26 \pm 16.42 | 98.10 \pm 14.50 | -16.531 | 0.000 |
| 红细胞压积(%) | 24.88 \pm 4.58 | 29.99 \pm 4.33 | -17.455 | 0.000 |
| 平均红细胞体积(fl) | 82.92 \pm 11.91 | 86.98 \pm 9.30 | -7.612 | 0.000 |
| 平均血红蛋白(pg) | 27.45 \pm 4.68 | 28.51 \pm 3.67 | -5.093 | 0.000 |
| 平均血红蛋白浓度(g/L) | 329.82 \pm 13.99 | 327.11 \pm 9.25 | 3.004 | 0.004 |
| 红细胞分布宽度(%) | 19.02 \pm 3.95 | 21.49 \pm 5.84 | -6.420 | 0.000 |
| 网织红细胞百分比(%) | 1.94 \pm 0.40 | 3.59 \pm 0.78 | -18.715 | 0.000 |
| 网织红细胞计数($\times 10^9/L$) | 0.04 \pm 0.01 | 0.075 \pm 0.02 | -12.851 | 0.000 |

者中,轻度贫血者27例(29.6%),中度贫血者32例(38.1%),重度贫血者25例(32.1%),因无血红蛋白低于30 g/L患者,故无极度贫血组,见表1。各组在性别、年龄方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、入组标准

本研究患者入组标准为:①无血液病史;②无原发性血小板增多症病史;③不伴有肺部疾病、溶血、贫血及心功能不全;④术前未用使用过抗血小板类药物;⑤治疗期间无再出血;⑥治疗期间未输血。

三、方法

所有患者应用腺苷钴胺1.5 mg/次,1次/d,肌肉注射,连续2周。治疗期间应用同样的保肝治疗,均未输血。记录治疗前后患者体内血红蛋白、红细胞计数、网织红细胞数值等的变化。

四、统计学处理

采用SPSS 11.0软件包进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后指标数值比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

患者治疗两周后,测试患者体内血红蛋白均值由(82.26 \pm 16.42) g/L升至(98.10 \pm 14.50) g/L,红细胞计数由(3.02 \pm 0.45) $\times 10^{12}/L$ 提高至(3.50 \pm 0.42) $\times 10^{12}/L$,网织红细胞百分、网织红细胞计数等相关评估患者贫血的指标均较治疗前显著升高,差异具有统计学意义(P 均 < 0.01),见表2。

讨 论

肝炎后肝硬化引起的贫血,目前考虑主要与脾功能亢进、门脉高压症引起的急慢性胃肠道失血情况^[2],铁、叶酸及维生素B₁₂等造血原料的吸收不良有关^[3]。另外,也有相关报道认为病毒的感染、肝炎相关性再生障碍性贫血都可能是肝硬化患者出现贫血的原因^[4]。

肝硬化失代偿期患者均存在不同程度的门静脉高压,门脉高压导致脾脏淤血肿大,继而出现脾功能亢进。脾亢时,脾脏对血细胞的破坏性增强导致贫血发生^[5]。另外肝硬化导致细胞脂质化及蛋白成分结构失调,引起受体功能改变,形成的红细胞更易被脾脏吞噬、破坏^[6]。有报道称,肝硬化患者门脉高压性胃病的发病率约为70%,门脉高压性胃病严重程度多同患者肝功能异常的程度相关^[7]。门脉高压性胃病时,胃黏膜淤血水肿,影响铁、叶酸及维生素B₁₂等物质的吸收而导致巨幼细胞性贫血或缺铁性贫血的发生^[8]。另外肝炎病毒感染可抑制骨髓造血而导致贫血^[9]。肝脏储备有多种造血原料,且为多种蛋白质和脂类的合成场所,由于肝脏病变导致原料缺乏、合成功能下降,而引起血细胞减少也是此类患者贫血的原因之一^[7]。

在治疗此类贫血过程中,临床上多采用异体输血的方式^[10]。但是目前我国大部分地区用血非常紧张^[11],由于北京市用血非常紧张,除本地患者用血外,还有大量其他地区患者来京治疗,导致用血紧张,部分患者不能及时输血。同时,本科室在既往治疗过程中发现,部分肝硬化门脉高压症合并食道胃底静脉破裂出血患者,常常在出血后的输血治疗

过程中, 由于门脉高压症尚未能有效解决, 而及时输血可能导致原本已经因出血而导致下降的门脉压力, 重新较为迅速恢复, 从而在及时输血治疗后短期内再次出现食道胃底静脉破裂出血。因此, 对于贫血未危及生命的患者, 暂不予以输血, 而是予以腺苷钴胺治疗, 促进血红素较为平缓的上升, 从而避免门脉压力迅速升高而导致再出血。

腺苷钴胺是维生素B₁₂的活性辅酶形式之一, 存在于细胞线粒体内, 直接参与血红蛋白的合成^[12], 促进红细胞的发育和成熟, 可以提高体内血红蛋白含量, 改善贫血^[13]。尽管无法提供造血所需的原料, 例如铁、叶酸及维生素B₁₂等, 但是腺苷钴胺优于其他B₁₂的非辅酶形式, 促进血红蛋白的合成^[14]。本研究发现通过正规2周的腺苷钴胺的注射治疗, 患者体内的血红蛋白含量显著提高, 平均可达15.84 g/L, 从而证明腺苷钴胺在纠正肝炎后肝硬化患者贫血状态时疗效显著。

另外腺苷钴胺在肝炎、肝硬化和其他肝病患者的肝脏组织中浓度较低, 且肝脏不能将维生素B₁₂转换成足够数量的辅酶形式, 从而进一步加重的肝脏功能的损害^[15]。因此肝功能损害时, 补充足量的维生素B₁₂的辅酶形式, 如腺苷钴胺, 可以改善肝功能的各项参数指标。因此, 临床上利用腺苷钴胺治疗肝炎肝硬化贫血患者, 不但可以治疗贫血, 且可以在一定程度上改善患者肝脏功能。因此, 对于肝炎肝硬化贫血没有危及生命的患者, 故临床中建议暂不予以输血, 而是予以腺苷钴胺治疗, 促进血红素较为平缓的上升, 从而避免门脉压力迅速升高而导致再出血, 同时一定程度上改善患者肝脏功能。

参考文献

- 1 Scott JM, Molloy AM. The discovery of vitamin B (12). *Ann Nutr Metab*, 2012, 61(3): 239-245.
- 2 Castagna E, Cardellicchio A, Pulitanò R, et al. Bleeding ileal varices: a rare cause of chronic anemia in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med*, 2011, 6(3): 271-273.
- 3 Ripoll C, Garcia-Tsao G. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(5): 345-351.
- 4 Mathurin SA, Agüero AP, Dascani NA, et al. Anemia in hospitalized patients with cirrhosis: prevalence, clinical relevance and predictive factors. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 2009, 39(2): 103-111.
- 5 Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (37): 4653-4658.
- 6 Tymofieiev VV, Kolomoiets MIu. The pathogenetic characteristics of the anemic syndrome in liver cirrhosis. *Lik Sprava*, 1997, (5): 66-71.
- 7 张建军, 黄育华, 陈斌, 等. 132例肝病患者红细胞6项指标的结果分析及其临床意义. *临床内科杂志*, 1997, 14(2): 110-112.
- 8 甄沛林, 张英, 张宇峰, 等. 肝硬化并发门脉高压性胃病临床分析. *实用医学杂志*, 2010, 26(16): 2003-2005.
- 9 王亚东, 樊翠翠, 赵彩彦, 等. 乙型肝炎病毒相关再生障碍性贫血12例临床特征分析. *中华肝病杂志*, 2012, 20(4): 310-311.
- 10 So JC, Hwang YY, Shek WH, et al. Transfusion-refractory anaemia in liver cirrhosis. *Gut*, 2010, 59(1): 5.
- 11 毛桂平, 王玉生. 临床用血紧张的原因分析及应对措施. *临床输血与检验*, 2011, 13(4): 374-375.
- 12 Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B₁₂ deficiency. *N Engl J Med*, 2013, 368(2): 149-160.
- 13 Robert H, David G, Savage, et al. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B₁₂) and folate deficiency. *FASEB J*, 1993, 7(14): 1344-1353.
- 14 Krishna R, O' Donovan E, Bain BJ. Neutropenia and anemia with reduced serum vitamin B₁₂. *Am J Hematol*, 2011, 86(5): 417-418.
- 15 Kelly G. The coenzyme forms of vitamin B12: toward an understanding of their therapeutic potential. *Alt Med Rev*, 1997, 2(6): 459-471.

(收稿日期: 2013-10-26)

(本文编辑: 孙荣华)

黄容海, 贾哲, 蒋力, 等. 腺苷钴胺治疗肝炎肝硬化贫血84例疗效分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2013, 7 (4): 509-511.