

· 临床论著 ·

前列腺素 E1 注射液治疗中重度慢性乙型肝炎疗效和安全性研究

李蕴铷 谢雯 欧蔚妮 闫杰 赵立华 王芳

【摘要】 目的 评价前列腺素 E1 注射液治疗中、重度慢性乙型肝炎(CHB)的疗效和安全性。**方法** 应用前瞻性随机分组,将 80 例中重度慢性乙型肝炎患者分为 2 组,试验组应用前列腺素 E1 注射液 10 μ g,每天静脉点滴 1 次;对照组应用还原型谷胱甘肽 600 mg,每天静注 1 次,疗程均为 4 周,观察患者 0 周、2 周、4 周的临床表现、生化指标和不良事件发生的情况。**结果** 应用 2 种药物治疗后临床症状如纳差、恶心、呕吐、腹胀、乏力、肝区疼痛均有明显改善,体征如肝性面容、肝掌、蜘蛛痣无变化,两组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。治疗组肝功能指标如 ALT、AST、TBil、DBil、ALB 在治疗 2 周、4 周均有显著改善($P < 0.05$),综合疗效评价显示其治愈率、有效率和无效率分别是 40.0%、55.0%、5.0% 与对照组相比,两组差别无统计学意义($P > 0.05$)。不良反应率为 10%,与对照组相比,两组差别无统计学意义($P > 0.05$),主要的不良反应为局部红肿、静脉炎等局部刺激症状和恶心、呕吐等消化道症状,无严重不良反应发生。**结论** 前列腺素 E1 注射液能显著改善中、重度慢性肝炎的临床症状和肝功能指标,不良反应少且轻微。

【关键词】 慢性乙型肝炎;前列腺素 E1 注射液

A clinical study of efficacy and safety of prostaglandin E1 injection for midrange and severity chronic hepatitis B LI Yun-ru, XIE Wen, OU Wei-ni, YAN Jie, ZHAO Li-hua, WANG Fang. Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China
Corresponding author: LI Yun-ru, Email: yunrul2002@yahoo.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of Prostaglandin E1 injection in the treatment of midrange and severity chronic hepatitis B. **Methods** A randomized controlled prospective clinical trial was carried out. The patients of study group were treated by Prostaglandin E1 injection and the patients of control group were treated by reduced glutathione. The period of treatment was 4 weeks. **Results** The symptom such as anepithymia, nausea, vomiting, abdominal distention and debilitation were ameliorated and the physical sign such as liver complexion, liver palm, spider telangiectasia were not changed. The levels of ALT, AST, TBil, DBil and ALB were decreased at the end of two weeks and four weeks. At the end of treatment the cure,

作者单位:100011 北京,北京地坛医院综合科

通信作者:李蕴铷 Email: yunrul2002@yahoo.com

efficiency and inefficiency rate were 40.0% , 55.0% , 5.0% , respectively. The adverse effect rate is 10% . There is no significant of efficacy and adverse effect between the groups. **Conclusions** Prostaglandin E1 injection can improve the symptom and liver function index, its adverse effect is rare and light.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Prostaglandin E1

前列腺素 E1 (Prostaglandin E1, PGE1) 作为一种改善肝脏血流的药物, 在动物实验研究证明它可以促进肝细胞再生, 防止实验性肝损伤, 对肝细胞膜具有稳定和保护作用^[1]。已有文献报道应用 PGE1 治疗重型肝炎可提高病人的生存率^[2], 但对于中、重度慢性肝炎疗效报道较少。本文总结我院应用前列腺素 E1 注射液微脂球制剂治疗 80 例中重度慢性乙型肝炎, 报告如下。

资料与方法

一、研究方法

本研究采用随机, 平行对照临床试验方法, 将入组病例按随机原则分为两组, 试验组: 综合治疗基础上加用前列腺素 E1 注射液; 对照组: 综合治疗基础上加用还原型谷胱甘肽, 治疗时间均为 28 d。两组病例按 1:1 安排。

二、试验药物和对照药物

试验药物为北京泰德制药有限公司生产的前列腺素 E1 注射液微脂球制剂 (凯时注射液), 每天静脉注射 10 μg , 溶入 100 ml 5% 葡萄糖液中 30 min 静点完, 对照药物为还原型谷胱甘肽 (古拉定), 积华药业有限公司提供, 每天静脉注射 600 mg, 研究期间综合治疗药为: 门冬氨酸钾镁 30 ml/d, 静滴; 甘利欣 30 ml/d 或强力宁 100 ml/d, 静滴。

三、疗效评价

治愈: 临床症状消失, 各生化指标恢复正常; 有效: 临床症状消失或减轻, ALT、AST、TBil、DBil 水平下降至基线时的 1/2 以下, 但未恢复正常; 无效: 未达到上述标准者。

四、患者入选标准

1. 年龄 18 ~ 65 岁。
2. 病种为慢性乙型肝炎 (中、重度)。
3. 要求具有血清总胆红素在 68.4 $\mu\text{mol/L}$ ~ 256.5 $\mu\text{mol/L}$ 之间和同时有下列一项以上者: (1) 血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 超过正常上限值的 3 倍以上; (2) 天门冬氨酸转氨酶 (AST) 超过正常上限值的 3 倍以上; (3) 凝血酶原活动度大于 40%。

五、知情同意和医学伦理学

所有患者均需在全面了解本研究方案的基础上自愿签署知情同意书, 北京地坛医院伦理委员会批准。

六、统计学处理

本试验研究按意向治疗 (ITT) 数据集, 统计学显著性检验均采用双侧检验, 以 $P \leq 0.05$ 作为判断差别有显著性的标准。

结 果

一、入组病例基线情况

入组病例共 80 例, 试验组 40 例, 其中男 37 例, 女 3 例; 对照组 40 例, 其中男 35 例, 女 5 例, 两组性别差异无统计学意义 ($P = 0.712$)。试验组年龄为 (36.87 ± 13.21) 岁, 对照组年龄为 (36.30 ± 10.38) 岁, 两组性别差异无统计学意义 ($P = 0.768$), 其他如身高、体重、体温、血压等两组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组肝功能指标如表 1 所示。

二、临床症状和体征方面

症状主要包括纳差、恶心、呕吐、腹胀、乏力、肝区疼痛, 体征主要观察指标为肝性面容、肝掌、蜘蛛痣。结果显示应用两种药物治疗后症状均有明显改善, 但体征无变化; 两组间比较差异无显著性。

三、治疗过程中各生化指标在第 2 周、第 4 周的变化及其两组间的比较, 观察的指标主要包括 ALT、AST、TBil、DBil、ALB、GLB (表 2、3、4)。

四、两组病例综合疗效比较

两组结果比较显示治疗组有效率 (治愈率 + 有效率) 为 95%, 对照组有效率为 85%, 两组比较差异无显著性 (表 5)。

表 1 入组病例基线主要疗效指标基线值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	DBil ($\mu\text{mol/L}$)	TP (g/L)	ALB (g/L)	GLB (g/L)
试验组	595.43 \pm 572.57	256.43 \pm 221.82	122.19 \pm 51.49	65.52 \pm 47.44	68.52 \pm 6.10	36.00 \pm 4.67	32.55 \pm 5.19
对照组	818.52 \pm 753.89	507.21 \pm 463.54 *	136.32 \pm 48.33	80.37 \pm 36.02 *	66.29 \pm 5.70	36.36 \pm 5.04	29.83 \pm 4.56 [#]

注: 2 组相比, * $P < 0.05$; 以上指标经正态性检验, ALB、GLB 为正态分布, 比较用 t 检验; 其他为非正态分布, 比较采用非参数方法 Wilcoxon 检验。

表 2 不同时间点两组肝功指标 ALT 和 AST 的变化分析比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)			AST (U/L)		
	0 周	2 周	4 周	0 周	2 周	4 周
试验组	595.43 \pm 572.57	61.33 \pm 85.98	32.77 \pm 18.33	256.43 \pm 221.82	42.69 \pm 28.45	30.59 \pm 20.12
对照组	818.52 \pm 753.89	74.92 \pm 66.67	30.47 \pm 20.34	507.21 \pm 463.54	46.50 \pm 26.93	31.57 \pm 23.57

注: 组内比较, 两组 ALT、AST 水平第 2、4 周与 0 周比 $P < 0.001$; 组间比较, 除第 0 周的 AST 水平 $P < 0.05$

表 3 不同时间点两组肝功指标 TBil 和 DBil 的变化分析比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间 (周)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)			DBil ($\mu\text{mol/L}$)		
	0 周	2 周	4 周	0 周	2 周	4 周
试验组	122.19 \pm 51.49	62.66 \pm 77.37	43.47 \pm 71.75	65.52 \pm 47.44	35.43 \pm 50.38	33.85 \pm 74.98
对照组	136.32 \pm 48.33	67.23 \pm 66.88	42.18 \pm 34.09	80.37 \pm 36.02	38.09 \pm 38.37	26.53 \pm 25.44

注: 组内比较, 两组 TBil、DBil 水平第 2、4 周与 0 周比 $P < 0.001$; 组间比较, 除第 0 周的 DBil 水平 $P < 0.05$

表 4 不同时间点两组肝功指标 ALB 和 GLB 的变化分析比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALB (g/L)			GLB (g/L)		
	0 周	2 周	4 周	0 周	2 周	4 周
试验组	36.00 \pm 4.67	37.08 \pm 4.96	37.98 \pm 4.91	32.55 \pm 5.19	32.31 \pm 5.37	30.92 \pm 5.09
对照组	36.36 \pm 5.04	36.38 \pm 5.07	39.71 \pm 8.89	29.83 \pm 4.56	30.03 \pm 4.97	29.13 \pm 5.32

注:组内比较,试验组的 ALB、GLB 及对照组的 ALB 第 4 周与第 0 周比 $P < 0.05$;组间比较,除第 0 及 2 周的 GLB 水平差别显著, $P < 0.05$,余均无明显差异

表 5 两组患者的疗效比较[例(%)]

组别	治愈	有效	无效
试验组	16(40.00%)	22(55.00%)	2(5.00%)
对照组	19(47.5%)	15(37.5%)	6(15.00%)

五、药物不良反应

考虑与前列腺素 E1 注射液可能有关的不良事件有 4 例(10%),1 例为注射部位红肿,疼痛;1 例为注射静脉的静脉炎;1 例为红细胞,血红蛋白下降;还有 1 例为消化道症状,包括恶心,呕吐。无严重不良事件发生。对照组不良事件 1 例(2.5%),为轻度的消化道症状,主要为恶心,无严重不良事件,两组比较不良事件的发生率差异无显著性。

讨 论

前列腺素 E1 注射液微脂球制剂是一种以脂微球为载体的靶向制剂,将前列腺素 E1 包封入直径为 0.2 μm 的小球中,通过脂微球具有在病变部位聚集的特性,达到了用药量小、效果好、不良反应少等特点。其在治疗重型肝炎的疗效得到了临床广泛的认可,其作用机理考虑与以下机制有关:(1) 改善肝脏的微循环状态^[3];(2) 保护肝细胞膜^[4];(3) 减轻体内内毒素的产生,从而减少一些炎性细胞因子的释放^[5,6]。但在慢性肝炎的中重度是否仍具有改善肝功能的作用尚少有报道。

我们在应用前列腺素 E1 注射液中发现其在临床症状的改善方面有较好的效果,尤以乏力、纳差、尿黄、肝区不适等改善最明显,两组患者相比,无显著性差异。在改善血液生化指标方面疗效亦非常确切的,组内比较显示,ALT、AST、TBil、DBil 指标在 2 周、4 周时均与疗前比较有显著降低,尤其是在降低胆红素方面效果尤佳,试验药物组的 TBil 在治疗前为(122.19 \pm 51.49) $\mu\text{mol/L}$,治疗后 2 周时降至(62.6 \pm 77.37) $\mu\text{mol/L}$,治疗后 4 周时降至(43.47 \pm 71.75) $\mu\text{mol/L}$,治疗前后相比有显著性差异。与对照组比较差异无显著性。在 4 周治疗结束时,试验药物组的综合疗效评价为:治愈率 40%,有效率 55%,无效率 5%。与对照组治相比,两组差别无统计学意义。

我们在应用此药过程中发现其主要的不良反应是对静脉血管的刺激作用,甚至可出现静脉炎的表现,但发生率低,局部给予热敷等处理后症状可消失,不影响进一步的治疗;其次是胃肠道反应,这和静脉注入的速度有关,减缓输液速度可明

显减轻消化道症状。虽然在应用过程中不良事件的发生率较对照组稍高,但在统计学上无显著性差异,试验过程中无严重不良事件发生。表明前列腺素 E1 注射液的安全性良好,用药过程中出现的不良反应属于前列腺素 E1 的常见不良反应,且其发生率较低而轻,经对症处理可消失,不影响治疗。

参 考 文 献

- 1 Stachura J, Tarnawski A, Iwey KJ, et al. Prostaglandin protective of carbotetrachloride induced liver cell necrosis in the rat. *J Gastroenterology*,1988,81:211-217.
- 2 张萍. 前列腺素 E1 治疗重型肝炎 46 例观察. *临床荟萃*,1999,14:454-455.
- 3 Suehiro T, Shimada M, Kishikawa K, et al. Effect of intraportal infusion to improve small for size graft injury in living donor adult liver transplantation. *J Transpl Int*,2005,18:923-928.
- 4 Fouad D, Siendones E, Costan G, et al. Role of NF-kappa B activation and nitric oxide expression during PGE protection against D galactosamine-induced cell death in cultured rat hepatocytes. *J Liver Int*,2004,24:227-236.
- 5 张金章, 黄裕新, 闻勤生. 前列腺素 E1 对肝硬化患者细胞因子 IL-6, IL-8 和 TNF- α 的影响及意义探讨. *世界华人消化杂志*,2000,8:1309-1311.
- 6 Muntane J, Montero JL, Lozano JM, et al. TNF-alpha but not IL-1alpha is correlated with PGE1-dependent protection against acute D-galactosamine-induced liver injury. *J Can Gastroenterol*,2000,14:175-180.

(收稿日期:2006-12-12)

(本文编辑:李晓光)