

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.01.036

S-腺苷蛋氨酸对梗阻性黄疸患者术后肝功能及营养状况影响的临床研究

齐敦峰 李欢送 姜新春[△] 孟凡军 张昕辉 刘养岁

(徐州中心医院肝胆胰外科 江苏 徐州 221009)

摘要 目的:探讨 S-腺苷蛋氨酸对梗阻性黄疸患者术后肝功能及营养状况的影响。**方法:**选择 2010 年 8 月至 2012 年 7 月我院肝胆病区收治的 90 例梗阻性黄疸患者为研究对象,随机分为 S-腺苷蛋氨酸治疗组(48 例)和对照组(42 例),比较和分析静脉滴注 S-腺苷蛋氨酸对梗阻性黄疸患者术后第 5 d、10 d 肝功能及营养指标的影响。**结果:**术后 5 d、10 d,两组患者血总胆红素、直接胆红素、谷丙转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶水平较术前 1 d 显著降低,且组内比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组以上指标的下降程度较对照组更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后第 10 d,两组患者的血白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白水平较术后第 5 d 显著改善($P < 0.05$);术后第 5、10 d,两组组间血白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**梗阻性黄疸患者术后应用腺苷蛋氨酸能促进黄疸消退,加快胆红素的排泄和肝功能的恢复,有利于患者营养状况的改善。

关键词:梗阻性黄疸;S-腺苷蛋氨酸;肝功能;营养;术后

中图分类号:R657.43 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)01-147-03

Observation on the Effect of S-adenosyl-L-methionine on Post-operative Liver Function and Nutritional Status in Patients with Obstructive Jaundice

QI Dun-feng, LI Huan-song, JIANG Xin-chun[△], MENG Fan-jun, ZHANG Xin-hui, LIU Yang-sui

(Xuzhou Central Hospital of Hepatobiliary spleen surgical, Xuzhou, Jiangsu, 221009, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of S-adenosylmethionine on post-operative liver function and nutritional status in patients with obstructive jaundice. **Methods:** 90 cases of obstructive jaundice admitted from August 2010 to July 2012 were selected and divided into the experimental group (with S-adenosylmethionine treatment) and control group randomly. The effect of intravenous infusion with S-adenosylmethionine on the liver function and nutrition indicators on 5 and 10 days after operation in patients with obstructive jaundice were compared and analyzed. **Results:** 5 and 10 days postoperation, the TBIL, DBIL, ALT, γ -GT and ALP levels were significantly reduced compared with those pre-operation ($P < 0.05$), which were obviously lower in the experimental group compared with the control group ($P < 0.05$). 10 days after postoperation, the levels of Alb, PA, TF of two groups both significantly improved compared with those after 5 days postoperation ($P < 0.05$); which were significantly different between the two groups 5 and 10 days after postoperation ($P < 0.05$). **Conclusion:** S-adenosylmethionine could promote the excretion of serum bilirubin, jaundice subsidise, recovery of liver function as well as the improvement of nutrition status of patients with obstructive jaundice.

Key words: Obstructive jaundice; S-adenosylmethionine; Liver function; Nutritional status; Postoperative

Chinese Library Classification: R657.43 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)01-147-03

前言

结石、狭窄、肿瘤等易导致肝外胆管梗阻,使肝脏出现胆汁淤积,导致肝功能受到损害。手术可以解除胆道梗阻、引流胆汁,但患者术后肝脏功能很难在较短时间内恢复,肝功能障碍容易导致术后感染,甚至肝功能衰竭等严重并发症。S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAME)具有促进胆汁分泌、降低胆红素、保护肝细胞的作用,梗阻性黄疸患者补充外源性腺苷蛋氨酸能否加速肝细胞功能恢复、加快肝内胆汁排泄、改善患者

营养状况。因此,本研究旨在观察 S-腺苷蛋氨酸对梗阻性黄疸患者术后肝功能恢复及营养状况的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 8 月至 2012 年 7 月入住我院肝胆病区的梗阻性黄疸患者 90 例,术前总胆红素水平 $> 34.2 \mu\text{mol/L}$,其中男 32 例,女 58 例,年龄 35~78 岁,平均 59 岁,排除肝硬化、乙型肝炎等慢性肝脏本身疾病患者。90 例患者中胆总管结石 44 例(48.9%)、肝内胆管结石 26 例(28.9%)、Mirizzi 综合征 8 例(8.9%)、胰头癌 6 例(6.7%)、十二指肠乳头及壶腹癌 4 例(4.4%),胆总管狭窄 2 例(2.2%)。将 90 例患者随机分为腺苷蛋氨酸治疗组和对照组,治疗组 48 例,于术后当日开始静脉点滴 S-腺苷蛋氨酸(思美泰)1000 mg/d,对照组 42 例,术后给予常规治疗,

作者简介:齐敦峰,(1979-),男,本科,主治医师,

电话:0516-83956132, E-mail: qdfdoc@163.com

[△]通讯作者:姜新春,电话:0516-83956130,

E-mail: chunyu0205@sina.com

(收稿日期:2013-03-25 接受日期:2013-04-16)

两组患者的年龄、性别比例及术前血清总胆红素水平、血清直接胆红素水平、黄疸持续时间、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、血清白蛋白相比,差异均无统计学意义($P>0.05$) (见表1),具有可比性。

1.2 手术方式

对照组与S-腺苷蛋氨酸治疗组手术方式分别为:胆总管空肠 Roux-en-Y 吻合术 9/12 例,胰十二指肠切除术 3/5 例,胆总管切开取石、T管引流术 18/16 例,经乳头括约肌切开取石术 6/6 例,左肝部分切除术 6/7 例,胆囊造口术 1/1 例。

1.3 治疗方案

对照组进行常规治疗(手术引流、输液:抗生素、维生素B6、C、维生素K 10 mg 3次/d,但不给予保肝利胆药物治疗)。治疗组于手术后当天开始静脉注射S-腺苷蛋氨酸(思美泰,意大利雅培 Abbott S.r.l 生产),用量为 1000 mg/d,给药持续至术后 9 d,其余治疗同对照组。

1.4 观察指标

术前 1 d、术后第 5、10 d 通过日本 HITACHI 7600-020 全自动生化分析仪测定患者的血清总胆红素(TBil)、血清直接胆红素(DBil)、谷丙转氨酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)水平,同时收集患者血清白蛋白(Alb)、前白蛋白(PA)和转铁蛋白(Tf)水平。

1.5 统计学方法

观察结果采用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理,结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较用 t 检验,组间比较用单因素方差分析,性别、年龄比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组所有患者对S-腺苷蛋氨酸均耐受良好,按计划结束治疗,无不良反应发生。两组患者术前 1 d、术后第 5、10 d 血清 TBil、DBil、ALT、 γ -GT、ALP 及 Alb、PA、TF 分别进行比较,结果显示:术前 1 d,两组患者血 TBil、DBil、ALT、 γ -GT、ALP 水平均高于正常范围,但组间对比差异无统计学意义($P>0.05$);术后第 5、10 d,两组患者血 TBil、DBil、ALT、 γ -GT、ALP 水平均较术前 1 d 显著降低,且组内比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组以上指标的下降程度较对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),结果见表 1。

术前 1 d,两组患者的营养指标(Alb、PA、TF)比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后第 10 d,两组患者的血 Alb、PA、TF 水平均较术后第 5 d 显著改善($P<0.05$);术后第 5、10 d,两组间血 Alb、PA、TF 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),结果见表 2。

表 1 两组患者的肝功能指标比较

Table 1 Comparison of the liver function between two groups

	Experimental group (48cases)			Control group(42 cases)		
	Pro-operation 1 d	Post-operation 5 d	Post-operation 10 d	Pro-operation 1 d	Post-operation 5 d	Post-operation 10 d
TBil(μ mol/L)	131.4 $\pm$ 80.4	51.3 $\pm$ 19.1 [#]	24.2 $\pm$ 9.0 ^{#*}	98.3 $\pm$ 58.4	44.0 $\pm$ 20.9 [#]	21.7 $\pm$ 9.1 [#]
DBil(μ mol/L)	93.2 $\pm$ 57.9	35.8 $\pm$ 17.1 [#]	15.9 $\pm$ 7.9 ^{#*}	77.5 $\pm$ 44.1	32.6 $\pm$ 18.7 [#]	14.7 $\pm$ 9.3 [#]
ALT(U/L)	238.5 $\pm$ 179.8	145.5 $\pm$ 98.5 [#]	61.1 $\pm$ 24.7 ^{#*}	195.9 $\pm$ 125.3	140.9 $\pm$ 73.1 [#]	71.5 $\pm$ 44.6 [#]
γ -GT(U/L)	597.3 $\pm$ 444.3	310.8 $\pm$ 161.6 [#]	119.3 $\pm$ 89.3 ^{#*}	626.8 $\pm$ 369.8	320.3 $\pm$ 148.6 [#]	206.5 $\pm$ 170.4 [#]
ALP(U/L)	376.4 $\pm$ 185.1	256.0 $\pm$ 120.7 [#]	113.0 $\pm$ 67.2 ^{#*}	467.5 $\pm$ 216.8	292.1 $\pm$ 149.5 [#]	131.1 $\pm$ 64.2 [#]

Note: TBil: Total bilirubin; DBil: Direct bilirubin; ALT: Alanine aminotransferase; γ -GT: γ -glutamyl GGT; ALP: Alkaline phosphatase;

Group comparisons $P<0.05$, * Comparison between groups $P<0.05$.

表 2 两组患者营养指标的比较

Table 2 Comparison of the nutritional status between two groups

	Experimental group (48 cases)			Control group(42 cases)		
	Pro-operation 1 d	Post-operation 5 d	Post-operation 10 d	Pro-operation 1 d	Post-operation 5 d	Post-operation 10 d
Alb(g/L)	37.8 $\pm$ 3.2	32.3 $\pm$ 7.8 [*]	35.8 $\pm$ 3.2 ^{#*}	37.5 $\pm$ 3.9	29.4 $\pm$ 8.6	31.5 $\pm$ 4.0 [#]
PA(mg/L)	134.4 $\pm$ 35.6	130.3 $\pm$ 34.9 [*]	132.8 $\pm$ 45.6 ^{#*}	134.8 $\pm$ 45.1	127.7 $\pm$ 36.2	129.8 $\pm$ 45.1 [#]
TF(g/L)	2.36 $\pm$ 0.32	1.65 $\pm$ 0.71 [*]	2.16 $\pm$ 0.32 ^{#*}	2.57 $\pm$ 0.45	1.38 $\pm$ 0.73	1.57 $\pm$ 0.48 [#]

Note: Alb: Serum albumin; PA: Prealbumin; TF: Transferrin; # Group comparisons $P<0.05$, * Comparison between groups $P<0.05$.

3 讨论

梗阻性黄疸多由结石、炎症、狭窄、肿瘤等因素所致,肝内胆管扩张、肝脏胆汁淤积,毛细胆管高压、邻近肝细胞发生坏死,最后胆汁逆流到血液内,重则导致肝内纤维化及肝细胞变性坏死,甚至淤胆性肝硬化^[1,2]。任何药物的治疗都无法解除胆道梗阻,手术引流为首选方法。由于梗阻性黄疸导致的肝功能

障碍,手术虽然解除了胆道梗阻,血清胆红素及胆道酶谱等指标可以下降,但肝细胞功能的恢复需要较长的时间。这是由于肝功能损害使肝内腺苷蛋氨酸的合成受限、含量减少、活性降低,导致肝细胞磷脂甲基化的程度明显下降, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的活性减弱,使质膜的流动性降低,肝细胞摄入胆盐和分泌胆汁功能下降^[3]。

近年来研究发现:S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAME)对肝细胞具有多重保护机制,包括解毒、抗氧自由基、炎症介质、细胞因子,增加膜流动性,保护细胞骨架,提高 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATP 酶活性等^[4],从而达到促进胆汁分泌、降低胆红素、保护肝细胞的作用。Petrossian 等^[5]认为 S-腺苷蛋氨酸是新型保肝利胆药,其药理机制主要为转甲基、转甲基和转氨基作用。应用 S-腺苷蛋氨酸可以达到退黄、降酶,促进肝细胞再生和防止肝内胆汁淤积的目的^[6]。当梗阻性黄疸导致肝功能障碍使内源性的腺苷蛋氨酸合成障碍时,给予外源性的腺苷蛋氨酸补充将对肝细胞的功能恢复是积极有效的^[7]。本研究结果表明,虽然梗阻性黄疸患者手术后肝功能有改善,但应用 S-腺苷蛋氨酸治疗后肝功能的改善更为明显。术后 10 d 患者胆红素水平在正常范围内,说明应用 S-腺苷蛋氨酸能加快肝脏排泄胆红素的速度,肝功能有明显的恢复。

梗阻性黄疸造成患者营养不良的原因主要有:(1)胆道内压力超过肝细胞分泌压力,使胆汁分泌停止,进而肝细胞发生坏死导致肝细胞合成功能产生障碍;(2)胆汁进入肠道时受阻,胆盐丢失影响蛋白质、脂肪消化和脂溶性维生素的吸收;(3)肝脏网状内皮系统功能受到严重损害,巨噬细胞吞噬功能降低,对内毒素的消除能力降低,内毒素使肠道血管收缩、血运降低、肠壁缺血导致肠道吸收功能障碍,甚至发生应激性溃疡。目前评价营养状况常用的血清蛋白指标有血清白蛋白、血清前白蛋白和血清转铁蛋白^[8]。血清中白蛋白浓度的降低是营养不良最明显的生化特征,持续的低白蛋白血症是判断营养不良的最可靠指标之一。但由于 Alb 在肝脏合成的半衰期为 2~3 周,因而 Alb 不能反映近期患者的营养不良情况,另外还需排除肝功能不全的因素。TF 的半衰期为 8 d,作为评价营养不良的指标比 Alb 灵敏,但体内缺乏铁(如缺铁性贫血)时,TF 有代偿性增加,因此其可靠性不如 Alb。PA 是肝细胞合成的糖蛋白,与白蛋白比较其半衰期短,约为 2d,PA 在肝脏受损、肝内合成功能降低后,外周血中含量迅速减少,故可作为肝脏合成功能变化的敏感指标,PA 在能量和蛋白质摄入的短期内即有明显变化,对营养支持治疗的反应迅速,可作为临床营养不良的早期诊断和营养治疗的监测指标。高泽立等^[9]报道 PA 浓度变化不但能敏感的、特异的反映肝细胞功能,对肝脏疾病的早期诊断、疗效观察和预后评价具有重要价值。肝脏是 Alb、TF 和 PA 合成的场所,在肝脏受到不同程度的损害时,肝脏细胞的合成能力下降,可直接导致血清中蛋白浓度的变化,随着肝脏损害程度的加重,血清蛋白下降的幅度也就更加明显,因此蛋白水平的变化是反映肝脏蛋白质合成的敏感指标。本研究结果显示,两组患者各营养指标(Alb、PA、TRF)在术后恢复过程中先下降再上升,其主要原因可能是由于手术创伤及术后应激使肝脏合成功能进一步降低,但随着胆道梗阻的解除、胆汁引流通畅时,肝脏合成蛋白功能逐渐恢复^[10]。经 S-腺苷蛋氨酸治疗组的患者术后 10d 血清白蛋白水平明显高于经常规治疗的患者,表明胆红素和酶谱的迅速下降可能有助于肝功能的恢复,促进肝细胞再生,使前清蛋白合成增多。杨鑫等^[11]通过实验研究,同样得出腺苷蛋氨酸治疗能够提高血清前白蛋白水平,减轻肝细胞病理损害。S-腺苷蛋氨酸促进血清前白蛋白合成的机制可能包括以下

几点:(1)S-腺苷蛋氨酸通过抑制次黄嘌呤核苷向次黄嘌呤转变提高肝组织腺苷的浓度,有利于细胞内 ATP 的产生,为肝细胞合成前清蛋白提供能量^[12];(2)S-腺苷蛋氨酸通过甲硫氨酸循环增加腺苷的含量提高线粒体 ATP 的浓度,提高能量代谢水平;(3)S-腺苷蛋氨酸能增加肝内线粒体中谷胱甘肽并消除氧化应激反应,抑制 SOD 水平的下降,保护肝细胞和线粒体,增加肝脏合成能力的修复^[13]。

综上所述,梗阻性黄疸患者术后补充 S-腺苷蛋氨酸有利于降低患者的血清胆红素水平促进肝细胞再生,从而保护肝功能,加快患者术后营养状况的恢复。

参考文献(References)

- [1] Copple BL, Jaeschke H, Klaassen CD. Oxidative stress and the pathogenesis of cholestasis[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(2): 195-204
- [2] Maillette de BWL, Beuers U. Bile salts and cholestasis [J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(6): 409-418
- [3] Cederbaum AI. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol-and cytochrome P450 2E1-induced liver injury [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(11): 1366-1376
- [4] Mato JM, Lu SC. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury[J]. Hepatology, 2007, 45(5): 1306-1312
- [5] Petrossian T, CLARKE S. Bioinformatic identification of Novel Methytransferases[J]. Epigenomics, 2009, 1(1): 163-175
- [6] Kohoutek L, Cervinkova Z, Kucera O, et al. Effect of S-Adenosylmethionine on Liver Regeneration Induced by Partial Hepatectomy[J]. Gen Physiol Biophys, 2010, 29(1): 72-78
- [7] 彭浩,王军,焦云桃,等.思美泰治疗肝内胆汁淤积临床观察[J].临床消化病杂志,2009,21(3): 161-163
- [8] Peng Hao, Wang Jun, Jiao Yun-tao, et al. The clinical efficacy of S-adenomethionine on the treatment of intrahepatic biliary stasis[J]. Chin J Clin Gastroenter, 2009, 21(3): 161-163
- [9] Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment[J]. J Am Diet Assoc, 2004, 104(8): 1258-1264
- [10] 高泽立,许洁,王功大,等.肝病患者血清前白蛋白测定的临床意义[J].胃肠病学和肝病杂志,2006,15(1): 69-70
- [11] Gao Ze-li, Xu Jie, Wang Gong-da, et al. The clinical value of prealbumin in hepatic disease[J]. Chin J Gastroenter Hepat, 2006, 15(1): 69-70
- [12] Kim SI, Kim YJ, Jun YH, et al. Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients [J]. Yonsei Med J, 2009, 50(1): 112-121
- [13] 杨鑫,张绍庚,赵德希,等. S-腺苷蛋氨酸对大鼠肝缺血再灌注损伤后白蛋白和前清蛋白的影响 [J]. 中国现代普通外科进展, 2012, 15(2): 131-133
- [14] Yang Xin, Zhang Shao-geng, Zhao De-xi, et al. Influence of S-adenomethionine on serum level of pre-albumin and albumin in rat liver after ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Curr Adv Gen Surg, 2012, 15(2): 131-133
- [15] Jeon BR, Lee SM. S-adenosylmethionine protects post-ischemic mitochondrial injury in rat liver[J]. Hepatology, 2001, 34(3): 395-401
- [16] Mato JM, Corrales FJ, Lu SC, et al. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function[J]. FASEB J, 2002, 16: 15-26