

血清甘胆酸在肺移植术后 药物性肝损害评价中的价值

强新晨 肖华龙 (江南大学附属江苏省无锡市第五人民医院, 江苏无锡, 214073)

[摘要] 目的 探讨血清甘胆酸(CG)在肺移植术后药物性肝损害(DILI)预防及监测中的价值。方法 通过对 25 例肺移植术者术前、术后 1 月分别进行 ALT、CG 测定。结果 CG 术前与正常对照组无统计学差异, 术后 1 月与术前比较有显著性差异, 并且 CG 阳性率显著高于 ALT 测定。结论 CG 动态监测, 比常规肝功能项目更能及时反应肺移植术后肝损害的发生, 是肝脏受损的早期、灵敏指标之一。

[关键词] 肺移植; 药物性肝损害; 甘胆酸

肺移植术后患者因为术后长期应用环孢素(CSA)等免疫抑制剂, 术后大量使用抗生素, 常引起肝功能损害。对我院 2003~2006 年 25 例肺移植患者术前、术后 1 月测定血清甘胆酸, 现报道如下:

1 临床资料

1.1 一般资料

本组共 25 例, 均行同种异体肺移植。其中男 19 例, 女 6 例。年龄 46~72 岁, 平均 60 岁。

1.2 免疫抑制治疗方案

术后早期应用甲泼尼龙(MP)1 mg/kg/d, 连续 3 天。联合应用 CSA、霉酚酸脂(MMF)、和泼尼松(Pred) 三联作为基础免疫抑制治疗。同时应用达利珠单抗(赛尼哌)2 剂(1mg/kg)分别在术中吻合开放肺动脉前、术后第 14d(50mg)短时静脉滴注。

1.3 健康对照组

健康对照组 150 例, 男 74 岁, 女 76 岁, 年龄(18~78)岁, 均为本院健康体检者, HCV 阴性, 血清 HBV 标志物(HBsAg、HBeAg、HBcAb、HBeAb)阴性。肝、胆、脾 B 超检查无异常。

2 材料和方法

采集受试者清晨空腹血, 测定 CG、ALT。CG RIA kit 由上海放射免疫分析技术研究所提供, 众成机电技术公司生产的 DFM-96 型多管放射免疫计数器测定, ALT 采用速率法, 试剂由日本和光纯药工业株式会社提供, 日立 7060 生化分析仪测定, 严格按说明书操作测定。

3 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件, 检测数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 显著性分析采用 t 检验及 χ^2 检验。

4 结果

(1) 25 例肺移植患者术前、术后 1 月与正常对照组 CG、ALT 结果比较, 见表 1。

表 1 肺移植患者术前、术后 1 月与正常对照组 CG、ALT 结果比较

组别	n	ALT(U/L)	CG(mg/L)
对照组	150	34.9 \pm 24.5	1.15 \pm 0.58
术前	25	32.5 \pm 11.2 *	1.23 \pm 0.62*
术后 1 月	25	46.4 \pm 25.3**	10.1 \pm 7.44*

注: 对组与术前组比较 *P>0.05, 术前组与术后 1 月组比较 **P>0.05、***P<0.01。

(2) 25 例肺移植患者术后 1 月 ALT、CG 阳性率见表 2。ALT>50 U/L 判为阳性, CG>2.6 mg/L 判为阳性。

表 2 肺移植患者术后 1 月 CG 与 ALT 阳性率比较结果

项目	阳性例数	阳性率(%)
ALT	3	12
CG	12	48*

CG 与 ALT 比较 * P<0.01

5 讨论

甘胆酸(CG)是人体的重要胆汁酸之一, 它的代谢经过肝、胆、肠等一系列途径。当肝细胞受损或胆汁淤积时, 不能有效地摄取经肠肝循环达肝脏的 CG, 致使血中 CG 含量增高。根据文献报道, CG 作为一项肝功能测试指标, 比常规肝功能 ALT 测定能更灵敏地反映肝细胞损害情况^[1]。

自从 CsA 等新型免疫抑制剂用于临床以来, 使器官移植的存活率大大提高, 近年来在免疫抑制剂药物毒性方面只侧重于肾毒性的研究, 忽略了对肝脏的影响, 实际上肝损害也是移植术后使用 CsA 常见并发症之一, 其引起 DILI 的机制可能有: 干扰了微粒体的膜蛋白功能, 影响包括线粒体在内的单位膜的稳定性及渗透性、破坏膜的完整性、通过改变膜的渗透性及 Na⁺/K⁺-ATP 酶的活性, 导致蛋白及胆汁合成、转运和分泌功能障碍。有学者认为 90% 的肝损害发生在应用 CsA 的头 3 个月, 通常 30 天内^[2]。另外术后为了抗感染而大量应用抗生素也促进 DILI 的发生。杨晓敏等的动物实验研究表明, 肝毒性化合物 OC14 致大鼠

氨甲喋呤治疗异位妊娠的临床分析

李连明 付宾 陶玉玲 (江西省妇幼保健院, 江西南昌, 330006)

[关键词] 氨甲喋呤; 治疗; 异位妊娠

异位妊娠是妇科常见疾病, 近年来其发生率有明显升高的趋势, 应用药物治疗, 可以较好地保持输卵管的完整及再次妊娠的功能。我院 2005 年应用氨甲喋呤(MTX)治疗异位妊娠 263 例, 现报告如下:

1 临床资料

2005 年 1 月至 12 月, 我院共收治异位妊娠 943 例, 其中 263 例应用 MTX 保守治疗, 占同期异位妊娠总数的 27.76%。年龄最大 45 岁, 最小 19 岁, 入院时无停经史 55 例, 停经 5 周以上 91 例, 停经 5~6 周 118 例, 所有病人均行放射免疫法测定血 HCG 水平 (正常值 $<2\text{miu/ml}$ 和 B 超监测)。行保守治疗的标准: 血清 HCG 升高, 但 $<2\,000\text{miu/ml}$ 。B 超证实无宫内孕囊, 有的无异常包块, 有包块者也无明显胎心搏动。无急性内出血的体征, 血 Hb 在 70g/l 以上。

2 治疗方法

263 例均住院治疗, 给予 MTX 50mg +生理盐水 3ml 肌注, 隔天一次, 治疗 2~6 次不等, 同时及时监测血 HCG 的动态变化, 出院时复查 B 超。

3 结果

治愈标准: 临床症状消失。血 HCG 下降至正常。B 超检查肿块缩小至消失。

本组 263 例应用 MTX 治疗异位妊娠, 其中 239 例成功, 约占 95%, 失败改手术者 10 例。在成功组, 治疗前血清 HCG 平均值是 256miu/ml , 其中 $>1\,000\text{miu/ml}$ 15 例, 占 5.7%。在治疗的第 3~4 天重复测定血 HCG 水平, 其数值均有不同程度的下降, 下降幅度达 30%, 平均 15 天内血清 HCG 下降接近正常水平。在失败组, 化疗前血清 HCG 平均值为 537miu/ml

例, 在治疗中血 HCG 有上升趋势, 故手术治疗, 手术的另一原因是病人腹痛加重, 腹腔内出血量增加。

在应用 MTX 保守治疗, 随访中发现 1 例再次异位妊娠, 再次入院保守治疗。

4 讨论

氨甲喋呤(MTX)是一种对滋养细胞高度敏感的化疗药物, MTX 是叶酸拮抗剂, 可与二氢叶酸还原酶结合, 使四氢叶酸形成障碍, 从而干扰 DNA 合成, 抑制滋养细胞增殖, 导致其死亡。MTX 虽可杀死胚胎, 但病灶吸收后可保持输卵管的正常。

MTX 杀胚作用确切, 治疗异位妊娠的成功率为 95%, 且副作用小, 本组 263 例用药后均无造血及肝功能异常, 所有病人均未发生口腔溃疡。

关于 MTX 的用法及用量文献报道不一, 也可经宫颈管卵巢注药, 保守治疗的最重要的好处是避免了损伤性手术, 即使失败改为手术治疗, 也不影响手术的实施。笔者认为保守治疗改为手术的指征是: 血清 HCG 持续高水平不下降反而上升, 腹痛加重不缓解, 腹腔内出血量增加。

另外, 本组病例显示: 疗效与患者体内血 HCG 含量有关, 含量高者疗效差, 并提示: 动态监测血 HCG 十分重要, 3~4 天复查一次血 HCG 即可, 如果血 HCG 逐渐下降, 就可继续治疗, 直到降至正常。如果 HCG 持续高水平甚至升高或病人出现急腹症应立即手术。

因此, 有条件测定血 HCG 及 B 超的医疗单位, 均可用 MTX 保守治疗异位妊娠, 该法无创伤、副作用小、简单易行、杀胚作用确切, 便于推广使用。

(收稿日期: 2006- 07- 02)

急、慢性肝损害其病理损害程度与 CG 水平呈正相关, 并与 ALT 活性的增高呈平行关系, CG 水平能够较准确地反映肝脏的损害程度。CG 具有敏感反映肝功能早期改变的特点, 对化学性肝损害的评价有一定使用价值^[3]。国外学者 Liss 等认为, CG 对化学肝损害的特异性较非化学性肝损害高^[4]。

本文结果显示肺移植患者术前 ALT、CG 与对照组比较无显著性差异, 术后 1 月 CG 阳性率达到 48%, 远高于 ALT 结果的阳性率 12%, 表明 CG 在肺移植术后药物性肝损害评价中是一项高敏感性指标, 较传统 ALT 更能够反映肝脏早期受损程度。提示在早期预防肺移植术后 DILI 发生方面, 比常规肝功能检查更为敏感可靠, CG 测定有一定的

实用价值。

参考文献

- [1] 宫玲玲. 血清 CG RIA 临床应用进展. 放射免疫杂志, 2003, 16(5):306
- [2] 郑华军, 等. 肾移植患者长期服用 CsA 后发生肝毒性的临床研究. 中华器官移植杂志, 2001, 22(4): 250
- [3] 杨晓敏, 等. 化学性肝损伤 SCG RIA. 放射免疫学杂志, 1992, 5(5): 269
- [4] Liss GM, et al. Use of serum bile acids in the identification of vinyl chloride hepatotoxicity. Am J Med, 1985, 78: 68

(收稿日期: 2006- 07- 25)