

• 药物与临床 •

肝癌切除术后口服 UDCA 血清胆汁酸浓度变化情况分析

金柔男¹,李乐乐²,龚纯贵¹(1. 第二军医大学东方肝胆外科医院药材科,上海 200438; 2. 第二军医大学药学本科 2006 级,上海 200433)

[摘要] 目的 对原发性肝癌手术切除患者服用熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,UDCA)后血清胆汁酸浓度变化进行分析,为临床治疗提供合理建议。方法 抽取 2009 年 1 月~2010 年 1 月服用过熊去氧胆酸的原发性肝癌手术患者病历 89 份进行分析。结果 ①用药前血清胆汁酸浓度变化值最大值为 131.10 $\mu\text{mol/L}$,最小值为 -69.00 $\mu\text{mol/L}$,四分位数间距为 15.30 $\mu\text{mol/L}$;用药后血清胆汁酸变化值最大为 275.20 $\mu\text{mol/L}$,最小值为 -49.00 $\mu\text{mol/L}$,四分位数间距为 30.50 $\mu\text{mol/L}$ 。②与用药前血清胆汁酸浓度变化相比,用药后血清胆汁酸浓度明显升高, $P < 0.01$ 。③这种升高与用药前的 Child-Pugh 评分显著相关, $P < 0.01$,与熊去氧胆酸用药剂量、术中出血量、肝门阻断时间、手术者、肝硬化程度等因素不相关。结论 原发性肝癌手术患者服用熊去氧胆酸应考虑的首要因素是用药前的 Child-Pugh 评分。

[关键词] 熊去氧胆酸;肝功能;血清胆汁酸

[中图分类号] R975

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2013)01-0045-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.01.013

Analysis of serum bile acid changes in patient of oral administration of UDCA after hepatocellular carcinoma resection

JIN Rou-nan¹, LI Le-le², GONG Chun-gui¹(1. Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China; 2. Undergraduate of 2006 Grade, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the serum bile acid changes in patient of oral administration of UDCA after hepatocellular carcinoma resection and provide reasonable recommendations for clinical staffs. **Methods** 89 cases with hepatocellular carcinoma after taking UDCA had been analyzed during 2009.01 to 2010.01. **Results** Serum bile acid concentration changes before medication of UDCA had been showed that the maximum value was 131.10 $\mu\text{mol/L}$, the minimum value was -69.00 $\mu\text{mol/L}$, quartile spacing was 15.30 $\mu\text{mol/L}$, and after medication, the maximum value was 275.20 $\mu\text{mol/L}$, the minimum value was -49.00 $\mu\text{mol/L}$, quartile spacing 30.50 $\mu\text{mol/L}$. The serum bile acid concentrations after medication of UDCA had increased significantly compared with the status before medication, $P < 0.01$. The Child-Pugh scores before the medication of UDCA was correlated to the changes of serum bile acid after the medication of UDCA, $P < 0.01$. The other variables, UDCA dosage, the amount of bleeding during operation, blocking time of portal vein, the different surgeon, cirrhosis were not correlated to the changes of serum bile acid after the medication of UDCA. **Conclusion** The Child-Pugh scores before the medication of UDCA should be the prime considerable factor as concerned.

[Key words] ursodeoxycholic acid (UDCA); liver function; serum bile acid

胆汁酸是胆汁的重要成分,主要存在于肠肝循环,只有极少部分胆汁酸进入外周血液循环^[1],而血清胆汁酸浓度变化对肝胆系统疾病诊断的灵敏度和特异性高于其他指标^[2]。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,UDCA)在人胆汁中占很少一部分^[3],作为亲水性胆汁酸^[4],可替代有毒的胆汁酸如鹅去氧

胆酸和石胆酸等,在胆汁中含量的增加对肝功能有一定的保护作用^[5]。

有少部分原发性肝癌患者手术后出现肝功能恶化,主要表现为胆汁淤积性黄疸综合征(cholestatic jaundice syndrome),医师常选择熊去氧胆酸治疗。临床药师查房发现,这部分患者服用熊去氧胆酸后血清胆汁酸浓度常会异常增高,这种增高与熊去氧胆酸的应用是否相关?又存在什么样的影响因素?文献检索未见相关报道。为此,选择我院 2009 年 1 月~2010 年 1 月服用过熊去氧胆

[作者简介] 金柔男(1983-),女,本科,药师。E-mail: jrm_1013@163.com.

[通讯作者] 龚纯贵。E-mail: aquea514@126.com.

酸的原发性肝癌手术患者 89 份病历进行分析,为原发性肝癌手术患者合理使用熊去氧胆酸提供依据。

1 材料和方法

1.1 资料来源 选择我院 2009 年 1 月~2010 年 1 月服用过熊去氧胆酸的原发性肝癌手术患者 89 份病历,其中数据记录齐全可供统计分析的共 61 份。

1.2 方法 设计调查表,记录患者的性别、年龄、住院天数、临床诊断、过敏史、用药目的、手术名称、熊去氧胆酸使用情况(用药时间、用法用量、用药起止时间)、血清胆汁酸浓度的变化(服用熊去氧胆酸前、后的对比)、肝门阻断时间、术中出血量、用药前的 Child-Pugh 评分、不同手术者等。

2 结果

2.1 患者基本情况 61 份病历中诊断全部为原发性肝癌行手术切除术,包括男性患者 58 例,女性患者 3 例,中位年龄 52 岁(32~79 岁)。

61 例患者在住院期间均服用过熊去氧胆酸,全部是术后服用。给药途径是口服给药。赋值情况见表 1。

统计 61 份病历中的影响因素,包括手术者、肝

门阻断时间(min)、术中出血量(ml)、肝硬化情况、用药前的 Child-Pugh 评分、用药剂量 mg/(kg·d)、用药前第 2 次检测与用药前第 1 次检测的胆汁酸浓度差值($\mu\text{mol/L}$)和用药后第 1 次检测与用药前第 2 次检测的胆汁酸浓度差值($\mu\text{mol/L}$)。

表 1 影响血清胆汁酸浓度的可疑因素的分段及赋值

因素	赋值说明
肝门阻断时间(min)	<15 = 1, 15~30 = 2, >30 = 3
术中出血量(ml)	<400 = 1, 400~800 = 2, >800 = 3
肝硬化类型	无 = 0; 小结节 = 1; 大结节 = 2; 混合型 = 3
手术者	1 = 晏某 2 = 周某 3 = 杨某, 4 = 马某 5 = 李某 6 = 沈某, 7 = 吴某
血清胆汁酸浓度($\mu\text{mol/L}$)	<0 = 0 0~20 = 1, >20 = 2
用药前的 child-pugh 评分	5~6 = 1, 7~9 = 2, >10 = 3
用药剂量 mg/(kg·d)	0~10 = 1, 10~15 = 2, >15 = 3

2.2 结果

2.2.1 血清胆汁酸浓度变化 根据用药前第 2 次检测与用药前第 1 次检测的胆汁酸浓度差值($\mu\text{mol/L}$)和用药后第 1 次检测与用药前第 2 次检测的总胆汁酸浓度差值($\mu\text{mol/L}$)的数据变化来分析用药前后血清胆汁酸浓度变化,结果见表 2。

表 2 熊去氧胆酸用药前后血清胆汁酸浓度变化值的比较($n = 61$, $\mu\text{mol/L}$)

	中位数	最大值	最小值	四分位数间距	统计量 SIGNRANK 值	秩相关系数 r_s	P
用药前	4.10	131.10	-69.00	15.30	661.50	/	1.56×10^{-7}
用药后	10.00	275.20	-49.00	30.50			

经过正态检验,用药后血清胆汁酸浓度变化值为非正态分布资料,采用 Wilcoxon 秩和检验方法, $P = 1.56 \times 10^{-7} < 0.01$,差别有统计学意义,表明用药后血清胆汁酸浓度变化比用药前血清胆汁酸浓度的

变化大,具体来说,患者使用熊去氧胆酸后,血清胆汁酸浓度明显升高。

2.2.2 血清胆汁酸浓度变化与用药剂量相关分析 结果见表 3。

表 3 使用熊去氧胆酸后血清胆汁酸浓度变化值与用药剂量/Child-Pugh 评分的秩相关分析($n = 61$)

	中位数	最大值	最小值	秩相关系数 r_s	P
用药前的 Child-Pugh 评分	7	11	5	0.42	0.000 8
用药剂量 [mg/(kg·d)]	8.52	23.03	3.24	0.16	0.21
用药后胆汁酸浓度($\mu\text{mol/L}$)	10.00	275.20	-49.00	/	1.56×10^{-7}

经过正态检验,用药剂量与用药后血清胆汁酸浓度变化值为非正态分布资料,因此采用 Spearman 秩相关检验两变量的相关关系,秩相关系数 $r_s = 0.16$, $P = 0.21 > 0.05$,说明用药剂量与血清胆汁酸

浓度变化不存在相关关系。

2.2.3 血清胆汁酸浓度变化与用药前的 Child-Pugh 评分相关分析 将血清胆红素、腹水、血清白蛋白浓度、凝血酶原时间及肝性脑病 5 个指标的不

同程度,分为三个层次(1 2 3)进行计分,5个指标的最低分为5分,最高分为15分,根据计分的多少分为A、B、C三级。

血清胆汁酸浓度变化与用药前的Child-Pugh评分相关分析结果见表4。

表4 Child-Pugh评分标准

临床生化指标	1分	2分	3分
肝性脑病(级)	无	1~2	3~4
腹水	无	轻度	中、重度
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	<34	34~51	>51
白蛋白(g/L)	>35	28~35	<28
凝血酶原时间延长(秒)	<4	4~6	>6

采用Spearman秩相关检验用药前的Child-Pugh评分与用药后血清胆汁酸浓度变化值的相关关系,秩相关系数 $r_s = 0.42$, $P = 0.0008 < 0.01$,说明两变量存在相关关系,Child-Pugh评分越高,用药前后血清胆汁酸浓度变化差值也就越大。

2.2.4 血清胆汁酸浓度变化与术中出血量等因素相关分析 其他自变量包括术中出血量、肝门阻断时间、不同肝硬化类型和不同手术者均参考上述统计方法分别考察自变量与用药后血清胆汁酸浓度变化值的相关关系。术中出血量和肝门阻断时间采用Spearman秩相关检验,秩相关系数 r_s 值分别为0.15和0.02, P 值分别为0.23和0.89, P 值均大于0.05,没有统计学意义;不同肝硬化类型、不同手术者采用多组样本的非参数Kruskal-Wallis秩和检验, χ^2 分别为1.51和4.36, P 值分别为0.68和0.63, P 值均大于0.05,没有统计学意义。说明术中出血量、肝门阻断时间、不同肝硬化类型和不同手术者与用药后血清胆汁酸浓度变化值均不存在相关关系。

2.2.5 血清胆汁酸浓度变化差值分组与不同手术者等因素相关分析 参照临床意义大小,按血清胆汁酸浓度变化差值($< 0 = 0$, $0 \sim 20 = 1$, $> 20 = 2$),分为3个组来进行卡方检验,结果见表5。

表5 3组血清胆汁酸浓度变化差值与不同手术者的卡方检验

手术者	胆汁酸			合计	χ^2	P
	0	1	2			
1	5	8	6	19	3.08	0.79
2	1	3	2	6		
3	3	2	3	8		
4	4	3	1	8		
5	3	1	3	7		
6	4	0	3	7		
7	1	2	3	6		
合计	21	19	21	61		

此为单向有序资料,采用 $R \times C$ 列表的卡方检验, $\chi^2 = 3.08$, $P = 0.79 > 0.05$,说明不同手术者对3组血清胆汁酸浓度变化差值的影响没有统计学意义。

其他自变量包括不同肝硬化类型、肝门阻断时间、术中出血量、Child-Pugh评分和用药剂量均参考上述统计方法,采用 $R \times C$ 列表的卡方检验,结果五组的 χ^2 分别为0.50、0.06、1.41、2.30、0.062, P 值分别为0.92、0.83、0.24、0.13、0.80,均大于0.05,说明上述自变量对3组血清胆汁酸浓度变化差值的影响均没有统计学意义。

3 讨论

3.1 熊去氧胆酸的适应症和禁忌症 长期服用熊去氧胆酸,可增加胆汁酸的分泌^[6],同时导致胆汁酸成分的变化,使熊去氧胆酸在胆汁中的含量增加^[7]。熊去氧胆酸还能显著降低人胆汁中胆固醇及胆固醇酯的克分子数和胆固醇的饱和指数,从而有利于结石中胆固醇逐渐溶解。熊去氧胆酸主要用于不宜手术治疗的胆固醇型胆结石,对中毒性肝障碍、胆囊炎、胆道炎和胆汁性消化不良等也有一定的治疗效果^[8~10]。熊去氧胆酸是一种亲水性胆汁酸,对肝功能有一定的保护作用^[11,12]。但血清总胆汁酸在短时间内的急剧升高,通常不是一个好的预兆,因为血清胆汁酸是肝功能受损的快速急性期指标^[13],其升高可以反映出肝脏的代谢负担较重,代偿能力不够。原发性肝癌患者手术后出现肝功能恶化,主要表现为胆汁淤积性黄疸综合征。熊去氧胆酸说明书指出,严重肝炎以及肝功能减退者不适用于本药。因此,笔者设计此研究以探究应用熊去氧胆酸的影响因素。

3.2 用药前后对血清胆汁酸浓度差值对比及其意义 根据表2,用药前第2次检测血清胆汁酸浓度与用药前第1次检测血清胆汁酸浓度的差值(设为 C_1)反映了患者在服用熊去氧胆酸之前的血清胆汁酸浓度的变化趋势;用药后第1次检测血清胆汁酸浓度与用药前第2次检测血清胆汁酸浓度的差值(设为 C_2)反映了患者在服用过熊去氧胆酸之后的血清胆汁酸浓度的变化情况。结果显示: C_2 明显高于 C_1 ,结果具有统计学意义,这说明服用熊去氧胆酸之后血清胆汁酸的升高是跟熊去氧胆酸的使用相关。

3.3 用药前的Child-Pugh评分是最有价值的参考因素 根据表2,患者用药前的Child-Pugh评分和

用药后血清胆汁酸浓度变化值具有统计学意义,这提示临床可以根据用药前的 Child-Pugh 评分等级来作为用药的参考因素^[14]。

曾有相关研究探讨原发性肝癌病人血清胆汁酸水平的变化与 Child 分级的关系^[15]。原发性肝癌患者随着 Child 分级的升高,血清胆汁酸水平较健康对照组明显升高,且随着 Child A、B、C 分级的升高而递增,即 C 级 > B 级 > A 级,各级间比较差异有非常显著意义($P < 0.001$)。这可能是由于原发性肝癌病人随着病情的进一步恶化,肝脏储备功能逐渐下降,侧支循环形成,毛细胆管排泄障碍等。因此,血清胆汁酸变化是原发性肝癌估计病情、提示预后的较好指标。

3.4 与用药剂量、术中出血量等因素的关系分析

我们还分析了熊去氧胆酸用药剂量、术中出血量、肝门阻断时间、不同的肝硬化类型、不同手术者等因素与用药后血清胆汁酸浓度变化值的相关性, P 值均大于 0.05,没有统计学意义。但是,在这些自变量因素中,熊去氧胆酸用药剂量、术中出血量的 P 值相对较小,可能由于数据量过少而导致统计学上没有意义,这需要做进一步的扩大样本研究,因为从临床实践分析,认为这两个因素尤其是熊去氧胆酸用药剂量应该是有意义的。

另外,参照临床意义大小,按血清胆汁酸浓度变化差值($<0 = 0$, $0 \sim 20 = 1$, $>20 = 2$)分为 3 个亚组来分别分析血清胆汁酸浓度的变化值与自变量的相关性,得出的结果也是没有意义的,包括用药前的 Child-Pugh 评分这个有统计意义的因素也没有统计学意义, $P = 0.13 > 0.05$,分析原因可能是由于分组后样本量进一步减少所造成的。

4 建议

本次分析收集到 61 例原发性肝癌手术患者服用熊去氧胆酸,经统计分析发现,原发性肝癌手术患者服用熊去氧胆酸后血清胆汁酸的升高与用药前的 Child-Pugh 评分有明确相关性。熊去氧胆酸说明书中明确指出,严重肝炎以及肝功能减退者不适用于本药。

所以,为了能够合理地使用熊去氧胆酸,建议临床医师在使用熊去氧胆酸时:①准确掌握熊去氧胆

酸的适应症,否则可能会增加患者肝功能失代偿的风险;②手术患者如确需使用熊去氧胆酸,用药前的 Child-Pugh 评分是一有价值的参考因素,Child-Pugh 评分越高,用药后血清胆汁酸急剧升高的可能性越大,因此用药应更谨慎。

【参考文献】

- [1] 唐海鸿,陈英杰,董光东,等.熊去氧胆酸联合通胆汤对原发性胆汁性肝硬化的治疗作用[J].世界华人消化杂志,2008,16(13):1417.
- [2] 陈文斌,潘祥林,康熙雄,等.诊断学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2004:401.
- [3] Tomomichi I,Kaoru I,Shuji K *et al.* Protective effects of ursodeoxycholic acid on chenodeoxycholic acid-induced liver injury in hamsters[J]. World J Gastroenterol,2007,13(37):5003.
- [4] 刘丽萍,贺承山.熊去氧胆酸治疗肝脏疾病的作用机制和临床应用进展[J].解放军药学学报,2004,20(4):283.
- [5] 李筱琳,王学强,葛秀林.熊去氧胆酸治疗淤胆型肝炎 128 例[J].实用医药杂志,2009,26(9):26.
- [6] 乔显微,董伟力,赵延玲.熊去氧胆酸胶囊治疗淤胆型肝炎 64 例临床疗效观察[J].实用医院临床杂志,2008,5(6):111.
- [7] La A,Ja C,Sa H. Effect of oral ursodeoxycholic acid on bile acids tolerance tests in healthy dogs[J]. Australian Veterinary J,2004,82(3):157.
- [8] 王蓓,孙百军,李东华,等.中药利胆灵对胆色素结石患者引流胆汁中胆汁酸的影响[J].天津中医药,2007,24(2):110.
- [9] 代春江.熊去氧胆酸胶囊溶出度测定方法研究[J].中国药业,2008,17(7):19.
- [10] 罗生强,刘钊,吉英杰,等.37 例原发性胆汁性肝硬化的临床分析[J].药品评价,2007,4(5):352.
- [11] 陈建清,胡良凯,张建民.熊去氧胆酸在胆汁淤积性肝病中的应用[J].国际消化病杂志,2008,28(6):474.
- [12] 张学凤,郭辉.熊去氧胆酸胶囊治疗老年戊型淤胆型肝炎的临床观察[J].中国老年保健医学,2008,6(1):62.
- [13] Konno T,Tada K,Akamatsu K. Effect of dobutamine on serum bile acid levels in patients with cirrhosis[J]. Current Therapeutic Research,1997,58(8):515.
- [14] 邵红征,李祥金.肝硬化患者血清总胆汁酸测定的临床意义[J].现代消化及介入诊疗,2009,14(3):193.
- [15] 石旺,芦琴.原发性肝癌病人血清总胆汁酸和转铁蛋白水平与 Child 分级的关系[J].中国基层医药,2004,11(5):600.

[收稿日期]2012-04-05

[修回日期]2012-06-20