

· 临床研究 ·

## 牛磺熊去氧胆酸与熊去氧胆酸对肝移植术后 肝功能恢复的疗效比较

王玥 朱志军 孙丽莹 魏林 曲伟 刘颖 曾志贵

**【摘要】** 目的 比较牛磺熊去氧胆酸与熊去氧胆酸用于改善肝移植术后肝功能的临床效果。方法 选择2006年至2012年在首都医科大学附属北京友谊医院接受原位肝移植手术的受者28例,术后即开始口服熊去氧胆酸,治疗3个月转换为口服牛磺熊去氧胆酸6个月。比较入组前,入组后1、2、3、4、5、6、9个月的总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)的变化情况。其中5例分别于入组3个月和9个月行胆汁酸成分测定,比较疏水性胆汁酸与亲水性胆汁酸的变化情况。结果 应用熊去氧胆酸后,肝功能各项指标在入组3个月内均有所上升。应用牛磺熊去氧胆酸后,与入组3个月比较,TBA在入组5、9个月明显降低;ALT在入组5、6个月时下降;AST在入组4、5个月下降;ALP在入组9个月明显下降;GGT在入组6、9个月下降(均为 $P < 0.05$ )。应用牛磺熊去氧胆酸后,患者胆汁酸中亲水性胆汁酸富集,以牛磺熊去氧胆酸为主。结论 肝移植术后应用牛磺熊去氧胆酸的利胆及保护肝功能作用比熊去氧胆酸更强。

**【关键词】** 肝移植; 胆汁淤积; 牛磺熊去氧胆酸; 熊去氧胆酸

**【中图分类号】** R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2016) 03-0013-05

### Comparison of clinical efficacy between tauroursodeoxycholic acid and ursodesoxycholic acid on liver function recovery after liver transplantation

Wang Yue<sup>\*</sup>, Zhu Zhijun, Sun Liying, Wei Lin, Qu Wei, Liu Ying, Zeng Zhigui. <sup>\*</sup> Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Zhu Zhijun, Email: zhu-zhijun@outlook.com

**【Abstract】 Objective** To compare the clinical efficacy between tauroursodeoxycholic acid and ursodesoxycholic acid on liver function recovery following liver transplantation. **Methods** Twenty eight recipients undergoing orthotopic liver transplantation in Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University from 2006 to 2012 were recruited in this investigation. All patients were orally administered with ursodesoxycholic acid for 3 months and subsequently received oral administration of tauroursodeoxycholic acid for 6 months. The changes in the levels of total bile acid (TBA), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT) were statistically compared before and 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 9 months after enrollment. At 3 and 9 months following enrollment, the components of bile acid were determined in 5 cases to compare the changes between the hydrophobic and hydrophilic bile acid. **Results** Within 3 months after oral administration of ursodesoxycholic acid, all parameters related to liver function were elevated. Compared with the level at 3 months after enrollment, the level of TBA was significantly decreased at 5 and 9 months after enrollment. The level of ALT declined at 5 and 6 months. The concentration of AST was decreased at 4 and 5 months. The largest decrease in the level of ALP was noted at 9 months. The content of GGT was found to decline at 6 and 9 months (all  $P < 0.05$ ). After oral administration of tauroursodeoxycholic acid, a higher level of hydrophilic bile acid was detected in the patients' bile acid, dominated by

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.03.013

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才项目(2014-2-002)

作者单位: 300070 天津医科大学(王玥); 首都医科大学附属北京友谊医院国家消化系统疾病临床医学研究中心 移植耐受与器官保护北京市重点实验室(朱志军、孙丽莹、魏林、曲伟、刘颖、曾志贵)

通讯作者: 朱志军, Email: zhu-zhijun@outlook.com

tauroursodeoxycholic acid. **Conclusions** Tauroursodeoxycholic acid exerts higher clinical efficacy on promoting the secretion of bile and protecting liver function compared with ursodesoxycholic acid after liver transplantation.

**【Key words】** Liver transplantation; Cholestasis; Tauroursodeoxycholic acid; Ursodesoxycholic acid

肝移植术后胆道并发症发生率为5%~10%，包括缺血性胆道病变、胆道吻合口狭窄、胆漏、感染性胆道病、胆道结石等<sup>[1-2]</sup>，胆道泥沙型结石较为常见。如何在术后降低胆道泥沙型结石对移植肝功能的影响，以及如何预防及处理其引起的移植肝功能异常，已成为移植科医师必需解决的问题。临床中常用熊去氧胆酸与牛磺熊去氧胆酸进行利胆治疗，这两种药物均能减少胆汁淤积，改善多种肝细胞坏生化指标，保护肝脏超微结构与功能，但在肝移植中的疗效差异研究不多<sup>[3-4]</sup>。本研究通过观察肝移植术后患者采用熊去氧胆酸及牛磺熊去氧胆酸入组后肝功能指标的变化，探讨两药用于改善肝移植术后肝功能的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准：(1) 终末期肝病行肝移植治疗；(2) 年龄>18岁；(3) 移植肝功能恢复不顺利；(4) 超声检查发现胆泥形成，血丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)高于正常值上限2倍(正常值<40 U/L)， $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT)高于正常值上限2倍(正常值7~45 U/L)。排除标准：(1) 自行退出研究序列；(2) 术后应用实验观察药物以外的利胆药物；(3) 明确存在术后原发病复发；(4) 明确存在排斥、药物毒性、感染等并发症导致肝功能异常；(5) 影像学证实明显胆道狭窄或胆道梗阻，需行有创治疗。

### 1.2 一般资料

本研究对象为2006年至2012年在首都医科大学附属北京友谊医院接受原位肝移植手术的受者，所有肝移植手术由同一外科组完成。入组的28例患者中，男24例、女4例，年龄30~65岁，中位年龄51岁。术前原发病包括乙型病毒性肝炎(乙肝)后肝硬化合并肝细胞癌(肝癌)10例，单纯乙肝肝硬化10例，酒精性肝硬化4例，丙型病毒性肝炎(丙肝)后肝硬化合并肝癌3例，肝移植术后移植物功能衰竭1例等。术后采用三联免疫抑制方案：他克莫司+吗替麦考酚酯+甲泼尼龙，肾

上腺皮质激素(激素)在术后3个月至1年停用。术后6个月内他克莫司的血药浓度控制在6~10 ng/ml以内。

### 1.3 研究方法与观察指标

符合入选标准的28例原位肝移植受者，术后即口服熊去氧胆酸(优思弗)利胆治疗，剂量为500 mg，每日2次，连续服药3个月，于入组1、2、3个月抽血行肝功能检查1次，所得数据为对照组数据。服药满3个月后，改为口服等剂量牛磺熊去氧胆酸(滔罗特)治疗6个月(入组4~9个月)，分别于入组4、5、6、9个月抽血检测肝功能，所得数据为实验组数据。

肝功能指标：总胆汁酸(total bile acid, TBA, 正常值范围0~10  $\mu$ mol/L)、总胆红素(TB, 正常值范围3.4~19.0  $\mu$ mol/L)、直接胆红素(DB, 正常值范围0~7.0  $\mu$ mol/L)、ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP, 正常值范围40~110 IU/L)、GGT的变化情况。其中5例分别于入组3个月和9个月行胆汁酸成分测定，比较疏水性胆汁酸与亲水性胆汁酸的变化情况。

### 1.4 统计学方法

采用SAS 9.13软件进行统计学分析。正态分布数据比较采用配对 $t$ 检验，非正态分布数据比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

## 2 结果

### 2.1 两组肝功能变化的比较

应用熊去氧胆酸后(对照组)，TB、DB在入组第1个月时下降，第3个月时上升且高于基线值；TBA在入组第1~3个月时一直上升，高于基线值。应用牛磺熊去氧胆酸后(实验组)，TB、DB、TBA在入组第4个月时即下降，其后基本维持基线值以下；与入组第3个月相比，入组第5、9个月TBA明显降低，差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ )，但入组第4、5、6、9个月TB和DB的差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$ )。详见图1。

应用熊去氧胆酸后(对照组)，ALT、AST、ALP、GGT一直上升，入组第3个月时均高于基线

值。应用牛磺熊去氧胆酸后（实验组），ALT、AST、ALP、GGT 在入组 4 个月时即下降，与入组第 3 个月比较，ALT 在入组第 5、6 个月时下降，AST 在入组第 4、5 个月下降，ALP 在入组第 9 个月明显下降，GGT 在入组第 6、9 个月下降，差异均有统计学意义（均为  $P < 0.05$ ）。详见图 2。

### 2.2 两组间胆汁酸成分的变化

与对照组比较，实验组的甘氨酸熊去氧胆酸明显下降（ $P < 0.05$ ），余疏水性胆汁酸水平无明显变化；亲水性胆汁酸水平明显升高，以牛磺熊去氧胆酸为主，其次为牛磺鹅去氧胆酸，其中牛磺熊去氧胆酸较用药前增加，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。详见表 1。

## 3 讨论

肝移植术后胆道并发症可引起移植肝功能延迟恢复或者失功，因此，临床上肝移植术后患者常选用熊去氧胆酸或牛磺熊去氧胆酸利胆治疗。

熊去氧胆酸是正常胆汁酸的组成成分，是一种亲水性胆汁酸类药物，因其具有使胆汁酸库中亲水性胆汁酸富集的能力，同时通过抑制肝细胞的凋亡过程及毛细胆管的流动性来保护肝细胞膜，增加膜稳定性，通过阻止胆盐对枯否（Kuffer）细胞的激活作用，改善胆汁流，增加胆汁酸的分泌量<sup>[5-6]</sup>。熊去氧胆酸同时具有能够抑制肝脏胆固醇的合成，促进胆固醇向肠道排泄，减少肝脏脂肪，并可降低肝脏和血中甘油三酯的浓度等优点<sup>[7-8]</sup>。然而，熊去氧胆酸会在体内广泛地生物转化为更疏水的胆汁酸——鹅去氧胆酸和石胆酸，同时抑制肠内吸收胆

表 1 胆汁淤积患者胆汁酸成分比较（ $\mu\text{mol/ml}$ ， $\bar{x} \pm s$ ）

Table 1 Comparison of bile acid composition of patients with cholestasis

胆汁酸成分	n	对照组	实验组	P 值
胆酸	5	0.25 ± 0.04	0.53 ± 0.11	0.25
鹅去氧胆酸	5	-	-	-
去氧胆酸	5	0.28 ± 0.17	0.48 ± 0.40	0.26
甘氨酸胆酸	5	865 ± 163	1 257 ± 348	0.07
甘氨酸鹅去氧胆酸	5	584 ± 163	809 ± 315	0.11
甘氨酸去氧胆酸	5	-	-	-
甘氨酸熊去氧胆酸	5	750 ± 468	14 ± 8	0.02
石胆酸	5	0.16 ± 0.03	0.25 ± 0.14	0.42
牛磺胆酸	5	749 ± 462	775 ± 510	0.76
牛磺鹅去氧胆酸	5	364 ± 218	402 ± 108	0.73
牛磺去氧胆酸	5	-	-	-
牛磺石胆酸	5	0.43 ± 0.31	0.79 ± 0.43	0.15
牛磺熊去氧胆酸	5	197 ± 130	1 811 ± 1 059	0.03
熊去氧胆酸	5	0.37 ± 0.14	-	-

注：- 为未检出

汁酸并导致增加胆汁酸流失进入结肠，结果就导致了次级胆汁酸——脱氧胆酸增多，其生物转化作用反而限制了疗效。

牛磺熊去氧胆酸为熊去氧胆酸与牛磺酸结合形成的胆汁酸，是参与“肠肝循环”的胆酸之一，本身是天然活性药物。与熊去氧胆酸比较，牛磺熊去氧胆酸具有更强的亲水性且仅有少量的生物转化

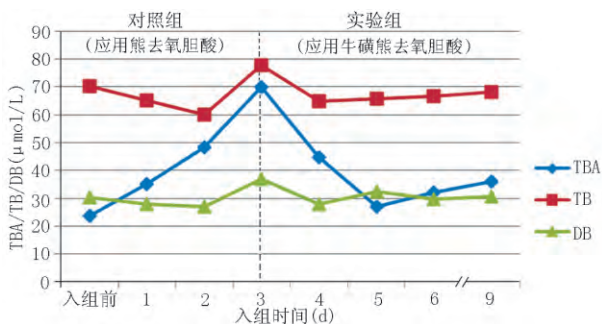


图 1 实验组与对照组间总胆汁酸、总胆红素和直接胆红素的变化

Figure 1 Changes of total bile acid, total bilirubin, and direct bilirubin in experimental group and control group

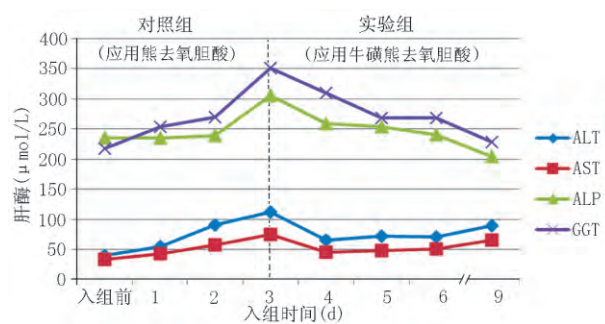


图 2 实验组与对照组间丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、γ-谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶的变化

Figure 2 Changes of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in experimental group and control group

作用,能够更好地使胆汁酸库中亲水性胆汁酸富集,故牛磺熊去氧胆酸具有比熊去氧胆酸更好的护肝作用<sup>[9]</sup>。因此,在临床中亦被广泛应用于肝移植术后患者。

本研究表明,对照组应用熊去氧胆酸后,转氨酶明显升高,ALP 在第 3 个月升高,TB 在第 1 个月时略降低,但第 3 个月出现升高;胆汁酸持续升高。实验组应用牛磺熊去氧胆酸后,胆汁酸中亲水性胆汁酸较对照组明显升高,其中牛磺熊去氧胆酸变化有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。因牛磺熊去氧胆酸具有良好溶解性和较低的膜损伤效应,同时可通过阻止 Bax 蛋白与线粒体结合,防止线粒体膜受扰,抑制细胞的凋亡进而保护肝脏功能<sup>[10-12]</sup>。

本研究对肝移植术后患者先后应用熊去氧胆酸和牛磺熊去氧胆酸,结果证实牛磺熊去氧胆酸降低 ALT、AST、ALP、GGT、TBA 的效果明显优于熊去氧胆酸,这可能与牛磺熊去氧胆酸纠正了术后胆汁成分的失衡、保护细胞膜有关<sup>[13]</sup>。而 TB、DB 变化无统计学意义,这可能与两种药物作用机制相似有关<sup>[14-15]</sup>,不排除与药物应用时间与剂量相关。有文献证实,应用熊去氧胆酸与牛磺熊去氧胆酸 [15 mg/ (kg · d), 每日 2 ~ 3 次] 治疗时,具有明显疗效,建议应用时间在 6 个月以上<sup>[16-17]</sup>。本文实验组部分转氨酶在治疗 6 个月出现升高,考虑是内质网应激相关因素引起的肝功能损伤有关<sup>[18-19]</sup>。因此,今后我们会增加样本量并延长观察时间继续深入研究。

综上所述,牛磺熊去氧胆酸的亲水性比熊去氧胆酸更好,故降低肝移植术后患者 ALT、AST、ALP、GGT、TBA 的作用更强,但降低胆红素的作用与熊去氧胆酸无异。牛磺熊去氧胆酸保护肝功能及利胆作用比熊去氧胆酸更好。在临床中,针对肝移植术后患者应用熊去氧胆酸治疗效果不佳时,可选用作用更强的牛磺熊去氧胆酸进行治疗。

#### 参考文献:

- [1] 周尊强,张正筠,王书云,等. 肝移植术后远期胆道并发症的诊断与治疗[J]. 器官移植, 2013, 4 (6): 347-349.  
Zhou ZQ, Zhang ZY, Wang SY, et al. Diagnosis and treatment for long-term biliary complications after liver transplantation [J]. Organ Transplant, 2013, 4 (6): 347-349.
- [2] Palanisamy AP, Taber DJ, Sutter AG, et al. Clinical outcomes and costs associated with in-hospital biliary complications after liver transplantation: a cross-sectional analysis [J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19 (2): 282-289.
- [3] Drzymała-Czyż S, Jończyk-Potoczna K, Lisowska A, et al. Supplementation of ursodeoxycholic acid improves fat digestion and absorption in cystic fibrosis patients with mild liver involvement [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28 (6): 645-649.
- [4] 王书云,唐美华,陈国庆,等. 肝移植后熊去氧胆酸对肝生物化学指标及胆管并发症影响的临床随机对照研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22 (7): 529-535.  
Wang SY, Tang MH, Chen GQ, et al. Effect of post-liver transplantation administration of ursodeoxycholic acid on serum liver tests and biliary complications: a randomized clinical trial [J]. Chin J Hepatol, 2014, 22 (7): 529-535.
- [5] Iijima T, Hoshino J, Suwabe T, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of enlarged polycystic liver [J]. Ther Apher Dial, 2016, 20 (1): 73-78.
- [6] 李伟,王枫,吕宗舜,等. 熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病的系统评价[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21 (23): 2335-2343.  
Wei L, Feng W, Lyu ZS, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a Meta-analysis. [J]. World Chin J Digestol, 2013, 21 (23): 2335-2343.
- [7] Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43 (2): 283-293.
- [8] 陈建飞,赵期康,李晋忠,等. 牛磺熊去氧胆酸与熊去氧胆酸对预防保胆术后结石复发的临床研究[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14 (4): 311-313.  
Chen JF, Zhao QK, Li JZ, et al. A comparative clinical study for the relapse of cholelithiasis after gallbladder-preserving lithotomy between tauroursodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid [J]. Chin J Minim Invas Surg, 2014, 14 (4): 311-313.
- [9] Vang S, Longley K, Steer CJ, et al. The unexpected uses of urso- and tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases [J]. Glob Adv Health Med, 2014, 3 (3): 58-69.
- [10] Kohli R, Setchell KD, Kirby M, et al. A surgical model in male obese rats uncovers protective effects of bile acids post-bariatric surgery [J]. Endocrinology, 2013, 154

- (7): 2341-2351.
- [11] 杨晓冬, 李晖, 李晓林, 等. 牛磺酸熊去氧胆酸治疗慢性乙型肝炎重叠戊型肝炎感染疗效观察[J]. 中国基层医药, 2014, 21 (15): 2375-2376.  
Yang XD, Li H, Li XL, et al. Observation on curative effect of tauroursodeoxycholic acid in the treatment of chronic hepatitis B infection superinfected with hepatitis E infection [J]. Chin J Prim Med Pharm, 2014, 21 (15): 2375-2376.
- [12] 周健, 刘黎, 黄丽雯, 等. 牛磺熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17 (1): 80-81.  
Zhou J, Liu L, Huang LW, et al. Clinical observation of tauroursodeoxycholic acid in treatment of patients with non-alcohol fatty liver [J]. J Clin Hepatol, 2014, 17 (1): 80-81.
- [13] Pan XL, Zhao L, Li L, et al. Efficacy and safety of tauroursodeoxycholic acid in the treatment of liver cirrhosis: a double-blind randomized controlled trial [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2013, 33 (2): 189-194.
- [14] 王文涛, 杨俭, 严律南, 等. 熊去氧胆酸对肝移植术后受肝者肝功能异常的治疗作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20 (2): 144-145.  
Wang WT, Yang J, Yan LN, et al. Ursodeoxycholic acid treatment to resolve abnormal function in liver transplant recipients [J]. Chin J Hepatol, 2012, 20 (2): 144-145.
- [15] Gohlke H, Schmitz B, Sommerfeld A, et al.  $\alpha 5 \beta 1$ -integrins are sensors for tauroursodeoxycholic acid in hepatocytes [J]. Hepatology, 2013, 57 (3): 1117-1129.
- [16] 曹荣, 胡旭东, 柏涛, 等. 熊去氧胆酸与牛磺熊去氧胆酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的疗效比较[J]. 中国药房, 2013, 24 (4): 365-367.  
Cao R, Hu XD, Bai T, et al. Comparison of therapeutic efficacy of ursodesoxycholic acid or tauro-ursodesoxycholic acid combined with polyene phosphatidylcholine for non-alcohol fatty liver disease [J]. Chin Pharm, 2013, 24 (4): 365-367.
- [17] Lu H, Lu L, Xu ZC, et al. Tauroursodeoxycholic acid and 4-phenyl butyric acid alleviate endoplasmic reticulum stress and improve prognosis of donation after cardiac death liver transplantation in rats [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2014, 13 (6): 586-593.
- [18] 李俊, 陈虹, 范铁艳, 等. 肝移植后肝功能的异常[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17 (31): 5686-5692.  
Li J, Chen H, Fan TY, et al. Abnormal liver function after liver transplantation [J]. Clin J Tissue Eng Res, 2013, 17 (31): 5686-5692.
- [19] Tang C, Koulajian K, Schuiki I, et al. Glucose-induced beta cell dysfunction in vivo in rats: link between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress [J]. Diabetologia, 2012, 55 (5): 1366-1379.

(收稿日期: 2016-01-20)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)

欢迎投稿, 欢迎订阅