

doi:10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.06.01

多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识*

多烯磷脂酰胆碱肝病临床应用专家委员会[△]

摘要:随着临床研究证据的积累,多烯磷脂酰胆碱已被我国多部肝病诊疗指南列为抗炎保肝治疗药物。但限于篇幅,诸多指南均未就多烯磷脂酰胆碱的具体临床应用展开论述,也未能给出详尽的循证医学证据。为此,本文以多烯磷脂酰胆碱在各种肝病临床应用的结果作为证据,参照肝病诊疗相关的各项指南和共识,结合肝病治疗的发展趋势,讨论并撰写本专家共识,以期临床医生进一步提供用药依据。

关键词:多烯磷脂酰胆碱;保肝;专家共识

中图分类号:R839 **文献标志码:**A **文章编号:**1005-541X(2017)06-0331-08

Experts consensus on the treatment with polyenphosphatidylcholine
in patients with liver diseases

Committee of the treatment with polyenphosphatidylcholine in patients with liver diseases

Abstract: Polyenphosphatidylcholine are recommended to improve liver function in several national guidelines based on the clinical evidence which showed that polyenphosphatidylcholine were effective in patients with multiple liver diseases. Due to the limited description of data on polyenphosphatidylcholine in previous guidelines, the comprehensive review of polyenphosphatidylcholine in patients with liver diseases is needed. The committee of the treatment with polyenphosphatidylcholine in patients with liver diseases published the present consensus to standardize the clinical use of polyenphosphatidylcholine in patients with liver diseases.

Key words: polyenphosphatidylcholine; liver protection; consensus

1 概况

多烯磷脂酰胆碱 (polyenphosphatidylcholine, PPC) 是保护肝细胞膜及抗炎保肝的药物。PPC 在治疗各类肝病中的应用现已积累了较多的循证医学证据,国内外多部指南也对其保肝应用做出了推荐^[1-3]。为规范与优化 PPC 的临床应用,给临床工作提供指导与参考,北京亚太肝病诊疗技术联盟 (APALD)、《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》和《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部组织国内部分肝病专家对 PPC 临床应用循证医学证据进行广泛讨论总结,形成了《多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识》(以下简称《共识》)。

《共识》的数据来源包括:① Pubmed 中截至 2017 年 7 月 PPC 的相关文献;② 中文数据库截至 2017 年 7 月 PPC 的相关文献;③ 专家的个人经验与意见。相应证据及推荐等级见表 1。随着相关临

床实践的不断深入以及文献的积累,专家委员会将对《共识》内容进行更新。

表 1 循证医学证据与推荐等级
(参照 GRADE 系统^[4-5])

证据等级	等级说明
A 级	证据来源于多项随机临床研究或多项荟萃分析
B 级	证据来源于单项随机研究,或多项非随机研究
C 级	证据来源于专家共识观点,病例报道或诊疗规范性文件
推荐等级	等级说明
强烈推荐(1)	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
慎重推荐(2)	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等,更倾向于较低等级的推荐

* 基金项目:北京市医院管理局扬帆计划项目(肝炎专业)(No: ZYLX201402);登峰计划项目(肝炎专业)(No: DFL20151701)

2 PPC 的作用机制

PPC 由大豆中提取磷脂精制而成,其主要活性成分为 1,2-二亚酰磷脂胆碱(diacyl phospholipid choline, DLPC),约占 52%。DLPC 作为修复受损的肝细胞膜/细胞器膜及恢复膜功能的物质,可提供人体的内源性磷脂,补充人体所需的营养,结合并进入生物膜,增加膜的流动性和稳定性,改善和恢复线粒体、内质网和高尔基体等细胞器功能,维持或促进肝脏等器官及组织的膜功能,包括可调节膜结合酶的活性,抑制细胞色素 p450 2 E1(CYP2 E1)的含量及活性,减少自由基,增强过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽还原酶的活性^[6-8]。PPC 可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α /肉碱棕榈酰基转移酶 1 A 通路来促进脂肪酸的 β 氧化,从而缓解肝细胞的脂肪变性^[9]。磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)/磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)比值下降是非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)进展的主要机制之一。动物实验发现,补充外源性胆碱可提高肝脏的 PC/PE 比值,调节氧化应激平衡,减轻肝脏炎症,改善线粒体能量利用,改善肝脏部分切除术后的存活率^[10-12]。人体研究发现,PPC 可调节细胞表面胰岛素受体^[13]。动物实验和人体研究均显示 PPC 可改善血脂代谢^[14-17]。

3 PPC 在肝病治疗中的临床应用

3.1 PPC 用于 NAFLD

一项随机对照研究入组了 30 例组织学证实的糖尿病相关脂肪肝患者(HBsAg 阴性,均为成年糖尿病发病),复方 PPC 组(每日服用 6 粒胶囊,每粒胶囊含 300 mg 必需磷脂、生育酚和 B 族维生素)和安慰剂组各 15 例,疗程为 6 个月。安慰剂组脱落 1 例。结果发现,治疗后 1 个月 PPC 组即出现 γ 谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)下降,治疗 3 个月和 6 个月时疗效持续,而安慰剂组治疗前后差异无统计学意义。病理学结果显示:治疗组改善例数有多于安慰剂组的趋势,但差异无统计学意义(安慰剂组改善或显著改善 4 例,无改变或恶化 10 例;PPC 组改善或显著改善 7 例,无改变或恶化 8 例);研究中 2 组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平均在正常值范围内,提示 ALT 正常的脂肪肝也可经过治疗而获益,GGT 可获得改善^[18]。

一项前瞻性、随机、盲法临床研究及其延长研究观察了 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)接受 PPC 治疗的

效果。37 例对照组患者接受饮食运动调整及二甲双胍(1 000 mg/d)治疗,178 例治疗组患者加用 PPC(1 368 mg/d)。治疗组患者中 152 例完成 6 个月疗程,114 例患者完成 7 年以上治疗。该研究结果显示,治疗 6 个月时治疗组患者 ALT、AST、GGT 与基线相比显著下降,腹部超声显示肝脏回声改善率为 101/152(66.4%)($P=0.02$)。长期治疗(7 年以上)亚组分析显示:肝脏纤维化进展更慢,肝脏脂肪变减轻;腹部超声提示脂肪肝改善率为 81.6%(93/114),且血糖控制更佳^[19]。

一项随机对照临床研究比较 PPC 和甘草酸二铵对 NASH 的临床疗效。100 例 NASH 患者随机分为 PPC 组(58 例)和甘草酸二铵组(42 例),均为静脉输注 2 周后口服 4 周。治疗结束时,2 组患者肝功能生化指标[ALT、AST、总胆红素(total bilirubin, TBil)、GGT]较治疗前均有不同程度改善,两组差异无统计学意义;PPC 组患者的三酰甘油(TG)[基线:(3.60 ± 2.23) mmol/L,治疗后:(2.74 ± 1.38) mmol/L]和总胆固醇(TC)[基线:(6.17 ± 5.44) mmol/L,治疗后:(5.03 ± 3.98) mmol/L]水平较基线均显著下降,且优于甘草酸二铵组,差异具有统计学意义($P<0.05$);腹部超声提示脂肪肝缓解程度方面,PPC 组显著优于甘草酸二铵组,尤其是对于重度脂肪肝患者^[20]。

有研究观察了 PPC 联合甘草酸二铵治疗 NAFLD 的疗效。NAFLD 随机分为对照组(甘草酸二铵肠溶胶囊 150 mg,3 次/d,32 例)和治疗组(对照组基础上加用 PPC 456 mg,3 次/d,35 例),疗程为 12 周。结果显示治疗组总有效率为 88.6%,高于对照组的 65.6%($P<0.05$)。治疗组患者治疗后 12 周两组患者血清 ALT、AST、GGT 均较治疗前下降,治疗组较对照组下降更为显著,差异均具有统计学意义(均 $P<0.01$)^[21]。

PPC 治疗后不仅可改善患者肝脏的生化指标,还可降低血清炎症指标如 TNF- α 和 IL-6^[22],改善肝组织病理(肝脏脂肪变性、炎症、纤维化积分)^[23],降低肝脏硬度值(治疗 72 周后 LSM 平均下降 3.1 kPa)^[24]。

另有不少研究探讨了在 PPC 基础上联合其他不同作用机制的保肝抗炎药物或其他干预措施(如水飞蓟素、有氧运动、二甲双胍、熊去氧胆酸、辛伐他汀、托尼萘酸、左卡尼汀)治疗 NAFLD 的疗效,结果显示均优于单用 PPC^[25-31]。考虑到上述研究均为单中心研究,部分研究样本量不大,故建议进一步开展多中心、大样本研究以明确联合用药的益处。

多项临床研究表明,PPC 治疗 NAFLD,不仅可

改善患者的肝脏生化指标,还可改善肝组织病理(延缓纤维化进展和减轻脂肪变),同时还可改善血糖和血脂水平。ALT正常伴脂代谢异常的NAFLD患者也可经PPC治疗而获益。在PPC治疗的基础上,加用不同作用机制的保肝抗炎药物(一般不超过2种)或其他干预措施,可获得更好的疗效。

推荐意见1:对于NAFLD患者,应强调改变生活方式、控制体质量、改善胰岛素抵抗和纠正代谢紊乱等基础治疗。基础治疗3个月后仍有ALT、AST及GGT升高,或肝组织检查证实病程呈慢性进展者,推荐应用PPC治疗(B1)。

推荐意见2:ALT正常伴脂代谢异常的NAFLD患者也可应用PPC治疗(B1)。在PPC基础上,可加用其他干预措施治疗NAFLD(B2)。

推荐意见3:单用PPC疗效不佳时,可联合应用其他不同作用机制的保肝抗炎药物(一般不超过2种)治疗NAFLD(B1)。

3.2 PPC用于酒精性肝病

一项多中心、大样本、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究对PPC治疗酒精性肝纤维化的疗效进行了评估。研究共入组了20个中心789例长期大量饮酒者(97%为男性,66%为白种人,32%为HCV RNA阳性,平均每天摄入224 g乙醇,长达19年),平均年龄为48.8岁,基线肝组织活检均提示肝纤维化。随机分为PPC组(396例)和安慰剂组(393例),治疗24个月时重复肝组织活检。共412例患者(其中PPC组202例,安慰剂组210例)完成2次肝组织活检。结果显示,2组患者主要疗效(与基线相比的肝纤维化分期)差异无统计学意义。21.4%患者肝纤维化至少进展了一期[PPC组为22.8%(46/202),安慰剂组为20.0%(42/210)]。但亚组分析显示:治疗12个月时HCV RNA阳性亚组患者中,PPC组的ALT和AST改善显著优于安慰剂组^[32]。

一项前瞻性、随机、盲法临床研究观察了PPC治疗酒精性肝病的疗效。56例PPC组(1368 mg/d),30例对照组(维生素E 400 IU/d),疗程为6个月,均无病例脱落。结果提示:PPC组患者ALT、AST和GGT均显著下降,腹部超声显示肝脏回声改善率为87.5%,血糖、胰岛素水平、胰岛素抵抗指数下降。与对照组比较,患者肝脏纤维化进展更慢,肝脏脂肪变减轻^[33]。

一项随机双盲安慰剂对照研究观察了PPC治疗酒精性脂肪肝的疗效。40例组织学确诊为酒精性脂肪肝患者随机分为PPC治疗组(20例)和安慰剂组(20例),疗程12周。结果显示,治疗组患者在

ALT、AST、GGT和ALP水平改善方面均优于安慰剂组^[34]。

我国研究者也对PPC治疗酒精性脂肪肝和酒精性肝硬化的疗效进行了观察。52例酒精性脂肪肝患者被随机分为治疗组(PPC注射液465 mg/d)和对照组(甘草酸二铵注射液150 mg/d),疗程均为4周。结果提示:PPC组患者临床症状和肝脏生化指标均明显改善,优于对照组($P<0.05$)^[35]。一项随机对照临床研究观察了PPC治疗酒精性肝硬化患者的疗效:26例对照组接受常规治疗,26例治疗组加用PPC注射液465 mg/d,疗程均为4周。结果显示:治疗组患者的临床症状改善明显,肝脏生化指标(ALT、AST、TBil、GGT)改善优于对照组($P<0.01$),肝纤维化指标(透明质酸、血清Ⅲ型前胶原)改善也优于对照组($P<0.01$)^[36]。

多项研究表明,PPC治疗酒精性脂肪肝和肝硬化时,不仅可改善肝脏生化指标,还可改善肝组织病理改变(纤维化进展更慢,脂肪变减轻),同时还可改善血糖、血脂水平和胰岛素抵抗。

推荐意见4:对酒精性肝病患者应强调病因治疗(戒酒),在此基础上仍有肝功能反复异常、肝组织检查证实炎症和纤维化明显,或病情有明显进展者,可选用PPC行治疗(B2)。

3.3 PPC用于联合抗病毒治疗

一项随机双盲安慰剂对照临床研究观察了PPC在乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性慢性活动性肝炎患者中的疗效。50例肝组织活检和免疫组织化学证实为HBsAg阳性慢性活动性肝炎患者随机分为PPC组(25例)和安慰剂组(25例),疗程1年,结束时再次行肝组织活检。结果提示:PPC治疗组23例(92%)表现出一项或者多项组织学改善,而安慰剂组仅有10例(40%)患者肝脏评分有改善。PPC治疗组在ALT、ALP、假性胆碱酯酶等血液指标改善方面显著优于安慰剂组($P<0.05$)^[37]。

一项临床研究观察了复方PPC软胶囊在慢性乙型肝炎(CHB)成年患者中的疗效,复方PPC软胶囊治疗组和安慰剂组分别入组30例患者。治疗6个月后,治疗组患者ALT改善优于对照组(治疗组患者治疗前后ALT均值分别为114.93 U/L、23.93 U/L,对照组患者治疗前后ALT均值分别为110.50 U/L、53.70 U/L, $P<0.01$),AST改善也显著优于对照组(治疗组治疗前后AST均值分别为64.90 U/L、27.00 U/L,对照组治疗前后AST均值分别为62.27 U/L、46.97 U/L, $P<0.05$)^[38]。

一项随机对照临床研究观察了阿德福韦酯(ADV)联合PPC胶囊治疗CHB肝纤维化患者的

临床疗效。84 例经肝脏穿刺活检证实为中、重度肝纤维化的 CHB 初治患者随机被分为 ADV 与 PPC 胶囊联合治疗组(43 例)和单用阿德福韦酯对照组(41 例),疗程均为 48 周。结果显示:虽然组织学改善和 HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 阴转率及 HBeAg 血清学转换率差异无统计学意义,但治疗组患者 ALT、TBil、血浆白蛋白、凝血酶原活动度的改善显著优于对照组($P<0.05$)^[39]。

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究观察了接受干扰素 $\alpha-2a$ 或 $2b$ 治疗的 CHB 或慢性丙型肝炎(CHC)患者(CHB: 5 mIU/次; CHC: 3 mIU/次,均为皮下注射,每周 3 次,持续 24 周)应用 PPC(1.8 g/d)的疗效。生化学应答(定义为 ALT 较治疗前下降超过 50%)者在停用干扰素治疗后继续用药 24 周。最终有 176 例患者完成研究方案(治疗组 92 例,安慰剂组 84 例)。治疗组患者的生化应答率为 71%(高于安慰剂组的 56%, $P<0.05$)。亚组分析显示:CHC 患者治疗组应答率为 71%(高于安慰剂组的 51%, $P<0.05$),延长 PPC 疗程可提高持续应答率的趋势(PPC 组为 41%,安慰剂组为 15%, $P=0.064$)。在 CHB 亚组,PPC 未改变患者生化学应答,也不能加速病毒指标(HBV DNA、HBeAg)的阴转^[40]。

临床研究显示,与安慰剂比较,单用 PPC 治疗慢性活动性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化,不仅可改善肝脏生化指标,还可改善肝组织病理。在抗 HBV 治疗的背景下,证实了 PPC 治疗 CHB 时具有明确的保肝抗炎作用。因此,CHB 抗病毒治疗中加用 PPC 可获益,或者在抗病毒治疗使 HBV DNA 低于检测下限后转氨酶仍异常患者中应用 PPC 可获益。

接受干扰素治疗的 CHC 患者加用 PPC 时,生化学应答可明显增高。抗病毒治疗结束后,继续给予 PPC 可继续改善肝脏生化指标。

推荐意见 5: PPC 可用于肝酶异常的 CHB 患者,也可与抗病毒药物联合应用于肝酶异常的 CHB 患者,以改善肝脏生化指标(B1)。

推荐意见 6: CHC 患者接受干扰素治疗时联合应用 PPC,可增加生化应答;CHC 患者在停用干扰素后可继续应用 PPC 以提高持续生物化学应答(B1)。

3.4 PPC 用于药物性肝损伤(DILI)

一项对照研究观察了 PPC 对于抗结核治疗所致肝损伤的保护作用。240 例治疗组患者在抗结核治疗(异烟肼、利福平、链霉素)基础上加用 PPC,140 例对照组患者仅接受抗结核治疗。PPC 可使 ALT 升高率下降约 50%(对照组 20.7%,治疗组

11.7%, $P<0.01$)。PPC 可使肝功能损伤发生时间延迟(对照组为 30 d,治疗组为 60 d)^[42]。另有一项研究显示,42 例接受异烟肼和利福平治疗的结核病患者,联用 PPC 3 个月,仅有 5 例出现轻度肝功能异常,无一例因肝功能损伤而停用抗结核药物^[43]。

一项随机对照研究观察了 PPC 治疗原发性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞(trans catheter arterial chemoembolization, TACE)相关肝功能损伤的效果。66 例患者被随机分为治疗组和对照组,每组各 33 例,均行 TACE 治疗。TACE 治疗前 2 d,对照组开始接受谷胱甘肽等药物常规保肝治疗,治疗组在对照组基础上加用 PPC(930 mg/d)静脉滴注。结果显示:TACE 治疗后第 3 天,PPC 治疗组患者的 TBil、ALT 和 AST 较治疗前分别上升中位数 14.80(6.40, 20.80) $\mu\text{mol/L}$ 、27.00(6.10, 79.00) U/L 和 45.00(1.00, 92.40) U/L,上升幅度均显著低于对照组[分别为 21.10(15.30, 37.00) $\mu\text{mol/L}$ 、228.40(70.00, 302.00) U/L 和 120.10(54.00, 291.00) U/L,均 $P<0.05$]^[44]。

一项随机对照临床研究观察了 PPC 在妇科恶性肿瘤术后辅助化疗时的护肝作用。治疗组(60 例)患者化疗首日开始每日给予 PPC 联合甘草酸二铵治疗,对照组(60 例)给予甘草酸二铵治疗。化疗 2 周后,治疗组患者肝功能各指标均显著低于对照组($P<0.05$)^[45]。另一项临床对照研究发现磷脂酰胆碱有助于降低人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者接受高效抗逆转录病毒治疗时的肝功能受损率^[46]。

另有研究观察了在 PPC 基础上加用其他护肝药物(还原型谷胱甘肽、护肝片)治疗 DILI 的疗效,结果显示联合治疗效果更佳。一项随机对照研究观察了 110 例急性药物性肝损伤患者接受 PPC 单药或联合还原型谷胱甘肽治疗的疗效。治疗 4 周后,联合治疗组的总有效率更高,肝脏生化指标(ALT、AST、TBil)改善更明显^[47]。类似研究结果也见于化疗药物导致 DILI 患者^[48]。一项随机对照研究发现 PPC 联用护肝片治疗 DILI 疗效优于单用 PPC^[49]。

常见引起 DILI 的药物有很多种,包括非甾体类抗炎药、抗结核药物、抗肿瘤药物等,治疗 DILI 的关键是及时停用可疑药物^[50]。目前的临床研究提示 PPC 可有效治疗多种药物(抗结核药物、抗肿瘤药物、抗癫痫药物等)相关 DILI,改善肝脏生化指标。PPC 联合其他药物治疗急性 DILI 可获得更好的疗效。尚需多中心大样本临床研究以证实其在不同药物所致 DILI 中的治疗作用。

推荐意见 7:对于中重度 DILI 患者,肝功能受损持续进展,在及时停用可疑药物的基础上,可选用 PPC 辅助治疗(B1)。

3.5 PPC 用于自身免疫性肝病

截至目前,PPC 治疗自身免疫性肝病的相关文献较少。一项回顾性研究分析了 15 例自身免疫性肝炎(AIH)患者接受 PPC 治疗的效果,患者肝脏生化指标获得改善^[51]。尚需开展前瞻性、多中心、大样本研究以证实 PPC 在自身免疫性肝病中的疗效。

推荐意见 8:PPC 可用于 AIH 患者的辅助治疗,以改善患者的生化指标(C2)。

4 PPC 与特殊人群用药

4.1 PPC 在老年人群中的应用

102 例老年中、重度脂肪肝患者按照体质量随机分为对照组(非诺贝特片和肌苷片)51 例与试验组(非诺贝特片和 PPC 胶囊)51 例,疗程为 56 d。结果提示:试验组患者的临床总有效率为 92.16%(47/51),高于对照组 74.51%(38/51)($P<0.05$)。治疗后试验组 ALT、AST、TBil 均低于对照组,白蛋白高于对照组(均 $P<0.05$)。ALT 分别为(56.57 ± 6.72)U/L、(70.46 ± 8.19)U/L,AST 分别为(22.54 ± 2.73)U/L、(31.78 ± 3.82)U/L,TBil 分别为(37.13 ± 4.32) $\mu\text{mol/L}$ 、(41.95 ± 4.63) $\mu\text{mol/L}$,白蛋白分别为(36.95 ± 4.21)、(31.85 ± 3.30)g/L。2 组药物不良反应均以眩晕头痛、轻微胃肠道紊乱等为主,试验组与对照组的总药物不良反应发生率分别为 5.88%(3/51)、11.76%(6/51),差异无统计学意义($P>0.05$)^[52]。

推荐意见 9:老年脂肪肝患者,可应用 PPC 进行保肝治疗,改善肝脏生化指标(B2)。

4.2 PPC 在妊娠合并肝病中的应用

一项随机对照临床研究观察了 PPC 治疗妊娠中晚期合并肝酶异常的疗效和安全性。60 例 HBsAg 阳性合并肝功能异常孕妇(孕周均超过 25 周)随机分为对照组(复方甘草酸苷注射液 150 mg/d,静脉注射)30 例和观察组(在对照组基础上加用 PPC 注射液 465 mg/d,静脉注射)30 例。结果显示:观察组 ALT、AST 及 TBA 在治疗 1、2 周后均显著下降,较对照组下降更明显(P 均 <0.05)。治疗 2 周后观察组 ALT、AST 及 TBA 的复常率高于对照组(P 均 <0.05)。同时观察组孕妇分娩孕周较长,剖宫产率较低(P 均 <0.05)。研究未发现 PPC 对孕妇的不良影响,对新生儿随访 6 个月未发现任何异常^[53]。有研究观察了 PPC 治疗妊娠早期合并肝炎患者的疗效。140 例妊娠 12 周内合并肝炎(其中乙型肝炎 133 例,丙型肝炎 7 例;慢性肝炎轻度

34 例,慢性肝炎中度 106 例)的患者接受 PPC 注射液(465 mg/d,静脉注射)治疗,疗程为 28 d。结果显示:85.7%(120/140)患者达到显效(临床症状、体征消失,ALT 和 TBil 复常,胎心、胎动无异常),12.1%(17/140)患者达到有效(临床症状、体征有改善,ALT 降至正常的 1.2~1.5 倍,TBil 下降至治疗前的 50%以下,胎心、胎动无异常)。139 例新生儿均未发现异常^[54]。

一项随机对照临床研究观察了 PPC 治疗妊娠晚期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis, ICP)的疗效。80 例妊娠晚期 ICP 患者随机分为对照组(40 例,腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗)和研究组(40 例,对照组基础上加用 PPC),疗程均为 10 d。治疗后 2 组患者瘙痒症状较治疗前改善($P<0.01$),但 2 组间瘙痒评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 组患者的肝脏生化指标(ALT、AST、TBA)均改善,且研究组患者水平均低于对照组(均 $P<0.05$)。ALT 分别为(98.67 ± 72.25)U/L、(105.25 ± 97.25)U/L,AST 分别为(52.89 ± 15.27)U/L、(82.65 ± 46.33)U/L,TBA 分别为(13.06 ± 10.32) $\mu\text{mol/L}$ 、(20.03 ± 16.50) $\mu\text{mol/L}$ 。结果还显示,研究组在妊娠结局方面的优势:患者羊水粪染率、胎儿窘迫率、早产率及产后出血发生率均显著低于对照组(均 $P<0.05$)^[55]。其他单中心随机对照临床研究结果类似^[56]。

妊娠妇女出现肝功能异常的可能原因包括原有肝病的恶化、妊娠期特发的肝病(如妊娠急性脂肪肝、妊娠期肝内胆汁淤积症)、妊娠期感染肝炎病毒等。治疗妊娠妇女所用药物除了关注有效性外,还需要额外关注安全性。目前的临床研究显示,PPC 安全性好,法国等国家批准可用于治疗妊娠期肝功能损伤。研究结果同时显示,PPC 可有效治疗妊娠期合并肝炎;而治疗妊娠期 ICP 时,在常规药物治疗基础上加用 PPC 可进一步改善肝脏生化指标,改善妊娠结局。

推荐意见 10:在常规药物治疗妊娠期肝内胆汁淤积症基础上,可加用 PPC,以进一步改善患者生化指标(B1)。

推荐意见 11:PPC 可用于治疗妊娠期合并肝酶异常(B1)。

5 PPC 的安全性

多项长期(≥ 6 个月)临床研究的安全性数据显示 PPC 安全性好,与安慰剂类似^[18-19,32-33,37,40]。真实世界观察同样显示 PPC 安全性好,可长期应用。

6 PPC 应用于肝病治疗的注意事项

(1)PPC 可用于在病因治疗基础上的保肝抗炎

治疗,出现肝脏炎症(ALT、AST 或 GGT 异常)时可应用,伴有血脂异常的 NAFLD 患者亦可应用。炎症较重者使用注射剂型治疗结束后可改用口服剂型 PPC 序贯治疗。

(2)治疗不同原因肝病时,PPC 应用疗程不同,在满足基本的停药标准(肝脏炎症消失,即 ALT、AST、GGT 恢复正常水平)基础上可适当延长疗程,比如用于 NAFLD 时可长期应用。

(3)除非医生处方特别指出,应按以下剂量方案应用 PPC。注射液(5 ml:232.5 mg):成人和青少年一般每日缓慢静注 5~10 ml,重症病例每日注射 10~20 ml。胶囊:12 岁以上儿童、青少年和成年人开始时 3 次/d,2 粒/次(456 mg)。每日服用量不能超过 6 粒(1 368 mg)。服用一段时间后,剂量可减至 3 次/d,每次 1 粒(228 mg)的维持剂量。需随餐服用,以足够量液体整粒吞服,不要咀嚼。

(4)PPC 注射液不可用电解质溶液(生理氯化钠溶液,林格液等)稀释,若要配置静脉输液,只能用不含电解质的葡萄糖溶液稀释(如:5%、10%葡萄糖溶液)。

(5)PPC 胶囊安全性较好,偶有消化道症状,极罕见过敏。PPC 注射液因溶剂中含有苯甲醇,不建议用于妊娠妇女。

△ 专家委员会名单(按姓氏拼音排名):

陈东风,陈永平,成 军,段钟平,甘建和,何方平,李 军,李 磊,李良平,南月敏,欧晓娟,彭 飏,任万华,尚 佳,施军平,唐 红,王炳元,王宇明,谢 青,谢 雯,邢卉春,邢小平,徐京杭,徐可树,徐小元,徐有青,杨晋辉,于岩岩,赵景民,赵英仁,曾维政

执笔人:徐京杭

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会,肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中华肝脏病杂志,2014,22(2):94-103.
- [2] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2010,2(4):49-53.
- [3] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2010,2(4):43-48.
- [4] SHIFFMAN R N, SHEKELLE P, OVERHAGE J M, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization[J]. Ann Intern Med, 2003, 139: 493-

498.

- [5] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336: 924-926.
- [6] KUNTZ E. The "essential" phospholipids in hepatology--50 years of experimental and clinical experiences [J]. Z Gastroenterol, 1991, 29(Suppl 2): 7-13.
- [7] NAVDER K P, LIEBER C S. Dilinoleoylphosphatidylcholine is responsible for the beneficial effects of polyenylphosphatidylcholine on ethanol-induced mitochondrial injury in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291: 1109-1112.
- [8] GUNDERMANN K J, KUENKER A, KUNTZ E, et al. Activity of essential phospholipids(EPL) from soybean in liver diseases[J]. Pharmacol Rep, 2011, 63: 643-659.
- [9] 王 涛,陈东风. 多烯磷脂酰胆碱通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α /肉碱棕榈酰基转移酶 1 A 通路影响肝细胞脂肪变性[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(4): 291-296.
- [10] LING J, CHABA T, ZHU L F, et al. Hepatic ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine predicts survival after partial hepatectomy in mice[J]. Hepatology, 2012, 55: 1094-1102.
- [11] CAO M, LI X, ZHANG B, et al. The effect of polyene phosphatidyl choline intervention on nonalcoholic steatohepatitis and related mechanism[J]. Am J Transl Res, 2016, 8: 2325-2330.
- [12] VAN DER VEEN J N, KENNELLY J P, WAN S, et al. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1859: 1558-1572.
- [13] CANTAFORA A, MASELLA R, ANGELICO M, et al. Effect of intravenous polyunsaturated phosphatidylcholine infusion on insulin receptor processing and lipid composition of erythrocytes in patients with liver cirrhosis[J]. Eur J Clin Invest, 1992, 22: 777-782.
- [14] NAVDER K P, BARAONA E, LIEBER C S. Polyenylphosphatidylcholine attenuates alcohol-induced fatty liver and hyperlipemia in rats[J]. J Nutr, 1997, 127: 1800-1806.
- [15] SABA P, GALEONE F, SALVADORINI F, et al. Effects of soybean polyunsaturated phosphatidylcholine (Lipoetabil R) on hyperlipoproteinemia[J]. Cuur Therap Res, 1978, 24: 299-306.
- [16] HORSCH A K, MAJOLK I, HEUCK C C, et al. Influence of polyenylphosphatidylcholine(PPC) on serum lipids of patients with hyperlipoproteinemia[J]. VASA, 1986, 15: 251-256.
- [17] 陈 兰. 多烯磷脂酰胆碱对兔动脉粥样硬化防治的实

- 验研究[D]. 新疆医科大学, 2012.
- [18] GONCIARZ Z, BESSER P, LELEK E, et al. Randomised placebo-controlled double blind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes[J]. *Médecine et Chirurgie Digestives*, 1988, 17: 61–65.
- [19] SAS E, GRINEVICH V, EFIMOV O, et al. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study[J]. *J Hepatol*, 2013, 58: S549.
- [20] 郭秀丽, 梁丕霞, 徐友青. 甘草酸二铵与多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效比较[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(3): 289–292.
- [21] 吴 莘, 袁 方, 黄 欣, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(6): 411–412.
- [22] FAN X F, DENG Y Q, YE L, et al. Effect of Xuezhikang Capsule on serum tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperlipidemia[J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16: 119–123.
- [23] 苏红领, 朱玉侠, 高正军, 等. 双环醇与多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效比较[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(7): 552–553.
- [24] DAJANI A I, ABU HAMMOUR A M, ZAKARIA M A, et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2015, 16: 99–104.
- [25] 郑 盛, 刘 海, 尹 静, 等. 水飞蓟素胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察[J]. *实用肝脏病杂志*, 2010, 13(6): 431–432.
- [26] 吴伟奋, 潘 业. 易善复结合有氧运动治疗非酒精性脂肪肝 293 例[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2008, 29(18): 2202–2204.
- [27] 乔永刚, 赵立平, 张 妮. 易善复联合二甲双胍治疗肥胖相关非酒精性脂肪肝临床观察[J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33(6): 13–13.
- [28] 施伎蝉, 蒋贤高, 何贵清, 等. 熊去氧胆酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效观察[J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36(24): 58–60.
- [29] 吴春晓, 陈燕鸿, 周晓蕾, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合调脂治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2012, 4(2): 17–20.
- [30] 李 康, 刘旭明. 多烯磷脂酰胆碱联合托尼奈酸治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察[J]. *肝脏*, 2013, 22(12): 825–826.
- [31] 纪奕锋, 洪万东, 朱启槐. 左卡尼汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎的效果[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(24): 4286–4287.
- [32] LIEBER C S, WEISS D G, GROSZMANN R, et al. Veterans affairs cooperative study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, 27: 1765–1772.
- [33] SAS E, GRINEVICH V, KRAVCHUK U, et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease; results of randomized blinded prospective clinical study[J]. *J Hepatol*, 2011, 54: S207.
- [34] SCHULLER-PEREZ A, GONZALES SAN MARTIN F. Placebo-controlled study with polyunsaturated phosphatidylcholine in alcoholic steatosis of the liver[J]. *Med Welt*, 1985, 36: 517–521.
- [35] 金玉坤, 罗 雁, 陆 伟. 易善复治疗酒精性脂肪肝的临床研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2008, 11(2): 104–105.
- [36] 钱进. 易善复治疗酒精性肝硬化 52 例临床分析[J]. *右江医学*, 2007, 35(6): 642–643.
- [37] ILIC V, BEGIC-JANEV A. Therapy of HBsAg-positive chronic active hepatitis[J]. *Med Welt*, 1991, 42: 523–525.
- [38] 张孝秩, 贡德曼, 巫善明, 等. 复方多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型活动性肝炎的随机对照双盲临床试验[J]. *药物流行病学杂志*, 1995, 4(1): 4–6.
- [39] 刘丽珍, 蔡水泽. 阿德福韦酯联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2015, 34(3): 192–194.
- [40] NIEDERAU C, STROHMEYER G, HEINTGES T, et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Leich Study Group[J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45: 797–804.
- [41] FASSATI P, HOREJSI J, FASSATI M, et al. Essential choline phospholipids and their effect on HBsAg and selected biochemical tests in cirrhosis of the liver[J]. *Cas Lek Cesk*, 1981, 120: 56–60.
- [42] DJURIC-MILOSAVIJEVIC O. Polyunsaturated phosphatidylcholine (PPC) used to prevent hepatic lesions during the treatment of tuberculosis[J]. *Epat*, 1982: 28: 3–9.
- [43] HIROSE S, MORODONI I, TANAKA M, et al. The prophylactic effects of polyene phosphatidylcholines (EPL) on liver disorders induced by antitubercular drugs (rifampicin, isoniazid)[J]. *Kiso to Rinsho*, 1982, 16: 4801–4803.
- [44] 贺冬林, 吴孝雄, 罗 明. 多烯磷脂酰胆碱治疗原发性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞相关性肝损伤的临床研究[J]. *传染病信息*, 2014, 27(2): 102–104.
- [45] 王宝利, 崔建东. 多烯磷脂酰胆碱在妇科恶性肿瘤术后辅助化疗时护肝作用研究[J]. *西南国防医药*, 2012, 22

- (8):859—860.
- [46] OTEGBAYO J A, KUTI M A, OGUNBODE O, et al. Livolin ameliorates elevations in alanine transaminase in HIV infected patients commencing highly active antiretroviral therapy[J]. Afr J Med Med Sci, 2012, 41: 417—422.
- [47] 陈永刚, 朱兴婕. 还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱治疗急性药物性肝损伤的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(1): 55—56.
- [48] 关 荣, 吴治龙. 多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗化疗药物性肝损害的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(10): 1181—1183.
- [49] 张东萍, 肖招英, 巫爱峰, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合护肝片治疗药物性肝损伤疗效观察[J]. 中国药师, 2014, 17(9): 1524—1525, 1528.
- [50] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752—1769.
- [51] 赵凤娥, 石振东. 多烯磷脂酰胆碱在自身免疫性肝炎治疗中的作用[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(7): 封 3.
- [52] 吕雪幼, 叶国良. 多烯磷脂酰胆碱治疗老年中重度脂肪肝的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15): 1370—1373.
- [53] 岳 欣, 韩国荣, 白淑芬. 多烯磷脂酰胆碱注射液治疗妊娠合并肝功异常的疗效观察[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2009, 29(8): 1175—1177.
- [54] 胡 蓉, 曾义岚, 王 丽, 等. 多烯磷脂酰胆碱治疗妊娠早期合并肝炎[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2009, 7(3): 168—169.
- [55] 李永红, 闫 芳. 多烯磷脂酰胆碱注射液治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(6): 469—471.
- [56] 王 迎. 多烯磷脂酰胆碱治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床研究[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(2): 144—147.

科技论文中表格的规范化

表格是记录数据或事物分类等的一种有效表达方式。对于用文字表述不够清楚了, 或对一些项目多而较繁杂、用再多的语言也都无法表述清楚的问题, 如果用表格表达出来, 则显得清晰直观。由于表格具有简洁、清晰、准确的特点, 同时其逻辑性和对比性又很强, 因而表格在科技期刊中被广泛采用。如果表格选用得合适, 设计得合理, 不仅会使文章论述清楚、明白, 还可收到美化版面、节省版面的效果。

1 表格的位置

表格的编排一般应随文列出, 出现在“见表×”文字后的自然段落之下, 即要先见文字后见表格。

2 表格的精选

文章中较简单的内容, 用少量文字即可表达清楚的不宜列表。

相同的内容不宜同时使用文字、表格和插图重复表达, 应根据内容的需要选择一种适宜的表达形式。选择的原则是: ①一般能用文字概括的内容不列表格; ②为使读者便于对照比较和了解精确结果时, 以表格的形式表达为宜(引出表格的文字只需对表格内数据的规律性进行概括, 而不需要重复表述表格内的数据)。

3 表格的形式

使用三线表, 即一个表中只有 3 条线: 顶线、底线和栏目线。其中顶线和底线为粗线, 排版时俗称“反线”; 栏目线为细线, 俗称为“正线”。表格应有自明性, 即只看表格、表题和表注, 不阅读正文就可理解表格所要表达的内容与含义。

4 表序与表题

表序应按表格在文中出现的先后用从“1”开始的阿拉伯数字连续编号, 如“表 1”、“表 2”等。如果一篇论文中只有 1 个表格, 则表序编为“表 1”。