

# 熊去氧胆酸、吉非罗齐和维生素 E 联合治疗 Zieve 综合征的临床疗效及不良反应研究

张欣

(西安市中心医院内科, 西安 710000)

**【摘要】 目的:** 评价熊去氧胆酸、吉非罗齐和维生素 E 联合治疗 Zieve 综合征的疗效和安全性。**方法:** 回顾性分析西安市中心医院利用熊去氧胆酸, 吉非罗齐和维生素三联用药治疗 Zieve 综合征的 78 例病例, 治疗组 39 例患者给予熊去氧胆酸, 吉非罗齐和维生素 E 三联治疗; 对照组 39 例患者给予阿托伐他汀, 消炎利胆片和还原型谷胱甘肽治疗。通过检测 ALT、AST、TBILITC、LDL、TG、MCV、Hb 及 RBC 水平判断患者治疗后肝脏功能, 血脂及溶血性贫血症状的改善情况并对上述指标变化治疗后变化趋势进行监测与探讨。**结果:** 治疗组与对照组总有效率分别为 97.4% 和 84.6%, 同时不良反应发生率分别为 2.6% 和 5.2%, 所有患者均未出现严重不良反应, 两组患者各项血液检测指标均有改善且治疗组治疗后改善程度优于对照组。**结论:** 熊去氧胆酸、吉非罗齐和维生素联合用药对 Zieve 综合征的临床疗效好且用药安全, 值得开展下一步研究。

**【关键词】** 熊去氧胆酸; 吉非罗齐; 维生素 E; Zieve 综合征

**【中图分类号】** R963.4

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)01-0035-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.01.007

## Clinical efficacy and side effects of ursodeoxycholic acid and gemfibrozil combined with vitamin E on the treatment of Zieve syndrome

ZHANG Xin

(Xi'an Central Hospital, Xi'an 710000, China)

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the efficacy and safety of ursodeoxycholic acid and gemfibrozil combined with vitamin E on treatment of Zieve syndrome. **Methods:** 78 patients with Zieve syndrome from January 2010 to January 2015 in our hospital were collected as a clinical study and randomly divided into two groups. 39 patients in the treatment group were treated by ursodeoxycholic acid and gemfibrozil combined with vitamin E. Other 39 patients in the control group were treated by the regular method of atorvastatin, xiaoyanlidan tablets and GSH. The effect of the therapy can be evaluated by the improvement of hemolytic anemia symptoms and blood lipids and change of contents of ALT, AST, TBILITC, LDL, TG, MCV, Hb and RBC. **Results:** The effect rates in the treatment group and control group were 97.4% and 84.6%, respectively. The side-effect rates were 2.6% and 5.2%, respectively. The levels of ALT, AST, TBILITC, LDL, TG, MCV, Hb and RBC were promoted in the two groups after treatment and the improvements of such index were better in the treatment group than those in the control group. There were no serious adverse actions in the two groups. **Conclusion:** Ursodeoxycholic acid and gemfibrozil combined with vitamin E was effective and safe for treatment of Zieve syndrome, and could be further researched in the future.

**【Keywords】** ursodeoxycholic acid; gemfibrozil; vitamin E; Zieve syndrome

Zieve 综合征又被称为酒精性高脂血症综合征, 系指慢性酒精中毒患者出现黄疸、高脂血症和溶血性贫血三联症的一组疾病, 该疾病多见于长期饮酒

及慢性酒精中毒的患者, 临床症状主要为恶心呕吐、血红蛋白尿等溶血性贫血表现, 晚期可导致肝硬化甚至死亡<sup>[1-2]</sup>。针对这种疾病, 目前尚无权威治疗手段,

[收稿日期] 2015-10-13

[作者简介] 张欣, 女, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 肝硬化的治疗和研究; Tel: 13572081901; E-mail: zhangxin197709@126.com

临床多以给予阿托伐他汀、消炎利胆片和还原型谷胱甘肽联合用药作为常规治疗方法,而国内未见对该疾病的详细报道<sup>[3]</sup>。西安市中心医院根据临床实际情况,首次使用熊去氧胆酸,吉非罗齐和维生素E三联治疗 Zieve 综合征并取得较好的疗效,因此我们对该联合用药的临床疗效及不良反应作以下回顾性分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例纳入及排除标准

病例纳入标准为:根据人民卫生出版社出版的《临床综合征学》<sup>[4]</sup>,符合 Zieve 综合征临床特点的患者;长期大量饮酒并根据肝功能检测,血脂检测及血液相关检测等方式,确定出现黄疸、高脂血症及溶血性贫血的患者;具有完整病例记录的患者。

病例排除标准:合并有严重肝脏疾病,心血管病等严重疾病的患者;存在药物过敏史或过敏体质患者。

### 1.2 一般临床资料

选取自2010年1月—2015年1月在该院就诊的,符合上述病例纳入标准的 Zieve 综合征患者 78 例,患者皆为男性,年龄 24~67 岁。将上述患者随机分成治疗组和对照组。治疗组患者共计 39 例,平均年龄为  $(38.1 \pm 2.7)$  岁,其中年龄 24~34 岁患者 7 例 (17.9%), 35~44 岁患者 16 例 (41.0%), 44~54 岁患者 10 例 (25.6%), 55 岁以上患者 6 例 (15.3%)。对照组患者 39 例,平均年龄  $(37.1 \pm 2.1)$  岁,其中年龄 24~34 岁患者 9 例 (23.1%), 35~44 岁患者 17 例 (43.6%), 44~54 岁患者 9 例 (23.1%), 55 岁以上患者 4 例 (10.3%)。上述两组患者一般资料相比较,无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。

### 1.3 试验方法

治疗组与对照组患者在就诊时均给予适当的对症治疗,治疗组在上述对症治疗的基础上再给予熊去氧胆酸、吉非罗齐和维生素 E 三联治疗。熊去氧胆酸胶囊 (德国 Losan Pharma GmbH, 批号: 95467021 及 95464023) 与吉非罗齐 (常州制药厂有限公司, 批号: 09110402 及 13021304) 给药方式均为口服,给药剂量分别为每次 0.25 g, 每日 1 次和每次 0.6 g, 每日 2 次。维生素 E (重庆药友制药有限责任公司, 批号: 09010713 及 13090812) 给药方式为肌肉注射,每日 1 次,每次  $50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 治疗周期为 30 d。对照组患者则

给予阿托伐他汀,消炎利胆片和还原型谷胱甘肽联合用药治疗。阿托伐他汀 (辉瑞制药, 批号: 95837001) 与消炎利胆片 (上海雷允上药业有限公司, 批号: 09060123 及 12110834) 给药方式均为口服,用法用量分别为每次 50 mg, 每日 1 次和 1 次 6 片, 每日 3 次。还原型谷胱甘肽 (上海复旦复华药业有限公司, 批号: 09071204、11090112 及 14090109) 给药方式为肌肉注射,每日 1 次,每次 300 mg。

治疗组患者均在开始治疗前、治疗中及治疗后 (第 0 天、第 6 天、第 12 天、第 18 天、第 24 天及第 30 天) 分别取血样并进行肝功能检测、血脂检测和溶血性贫血检测。其中第 0 天与第 30 天指标检测用于对比治疗前后相关指标改善情况;而治疗中的第 6 天、第 12 天、第 18 天、第 24 天指标检测则主要用于对上述指标改变趋势进行探讨。对照组患者则仅在治疗前后 (第 0 天及第 30 天) 分别进行相关指标检测。肝功能检测指标为:丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及总胆红素 (TBILI)。血脂检测指标为:总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL) 及甘油三酯 (TG)。溶血性贫血检测指标:平均红细胞体积 (MCV)、血红蛋白 (Hb) 及红细胞数目 (RBC)。

### 1.4 观察指标与临床疗效评价

观察指标为:①观察和记录所有患者的临床症状、体征变化;②治疗前、治疗中与治疗后分别对患者进行肝功能、血脂及血液相关检测,记录保存与分析检测结果;③观察患者出现的不良反应。

临床疗效评价根据《临床综合征学》进行判定。

①治愈:患者临床症状消失,同时各项肝功能检测,血脂检测及血液相关检测指标正常;②改善:患者症状基本消失,同时各项肝功能、血脂及血液相关检测指标基本接近正常。③无效:症状和肝功能、血脂及血液相关检测指标改善程度不明显,无变化甚至加重。

### 1.5 统计学方法

本试验中所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理,各组间比较则采用  $\chi^2$  检验或  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 实验结果

### 2.1 两组患者疗效比较

在上述两组患者中,治愈分别为 35 例和 26 例,治愈率分别为 89.7% 和 66.6%;改善分别为 3 例和

8 例, 改善率为 7.7% 和 20.5%; 无效分别为 1 例和 5 例, 无效率为 2.6% 和 12.8%。在试验组和对照组中, 总有效例数 (治愈 + 改善) 分别为 38 和 33, 总有效率分别为 97.4% 和 84.6%。两组相比较, 治愈率及总有效率差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

## 2.2 两组患者不良反应比较

两组患者在治疗期间发生不良反应 3 例, 其中皮疹 1 例, 腹泻 1 例, 头痛 1 例, 所有患者均未出现严重不良反应甚至死亡。其中治疗组中发生 1 例, 不良反应发生率为 2.6%; 对照组中发生 2 例, 不良反应发生率为 5.2%, 两组患者不良反应发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。不良反应发生后其症状进行对症处理后均得到缓解。

## 2.3 两组患者肝功能各项指标比较

在肝功能检测中, 相比治疗前, 治疗后两组患者 ALT, AST 和 TBILI 的水平均有明显改善, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组肝功能指标改善情况明显优于对照组, 两组比较, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。在肝功能指标变化趋势观测中, ALT 和 AST 均为下降趋势, 而 TBILI 在前 18 d 并无明显下降, 而 18 d 后则出现大幅下降。见图 1。

## 2.4 两组患者血脂相关指标比较

在血脂相关指标检测中, 相比治疗前, 治疗后两组患者 TC, LDL 和 TG 的水平均有明显改善, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组患者经过治疗后血脂指标改善程度要优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。在血脂相关指标变化趋势观测中, TC 和 TG 水平均为下降趋势, 而 LDL 则在 12 d 内仍处于上升趋势, 而 12 d 后则开始下降。见图 2。

## 2.5 两组患者溶血性贫血相关指标比较

溶血性贫血检测中 (表 4), 相比治疗前, 治疗后两组患者 MCV、Hb 和 RSB 的水平均有明显改善, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗组患者经过治疗后溶血性贫血检测指标改善程度要优于

表 1 两组患者临床效果比较.  $n=39$ , [例 (%)]

组别	治愈	改善	无效	总有效率
实验组	35 (89.7)	3 (7.7)	1 (2.6)	38 (97.4)
对照组	26 (66.6)	8 (20.5)	5 (12.8)	33 (87.2)
$\chi^2$ 值	4.321 <sup>1)</sup>	5.112 <sup>1)</sup>	6.219 <sup>1)</sup>	3.293 <sup>1)</sup>
$P$ 值	0.033 <sup>1)</sup>	0.016 <sup>1)</sup>	0.009 <sup>1)</sup>	0.042 <sup>1)</sup>

注: 治疗组与对照组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$

表 2 治疗组与对照组肝功能检测指标比较情况.  $n=39$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{m/L}$

项目	治疗组	对照组	$t$ 值	$P$ 值
ALT				
治疗前	533.8 $\pm$ 12.9	545.2 $\pm$ 13.1	1.276	0.212
治疗后	91.7 $\pm$ 7.3	133.9 $\pm$ 6.9	4.281 <sup>1)</sup>	0.034 <sup>1)</sup>
AST				
治疗前	475.6 $\pm$ 11.7	482.7 $\pm$ 10.4	1.024	0.242
治疗后	95.6 $\pm$ 8.6	127.2 $\pm$ 9.0	3.924 <sup>1)</sup>	0.037 <sup>1)</sup>
TBILI				
治疗前	399.1 $\pm$ 14.3	409.2 $\pm$ 13.9	1.231	0.216
治疗后	120.4 $\pm$ 9.9	161.9 $\pm$ 10.3	3.686 <sup>1)</sup>	0.041 <sup>1)</sup>

注: 治疗组与对照组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$

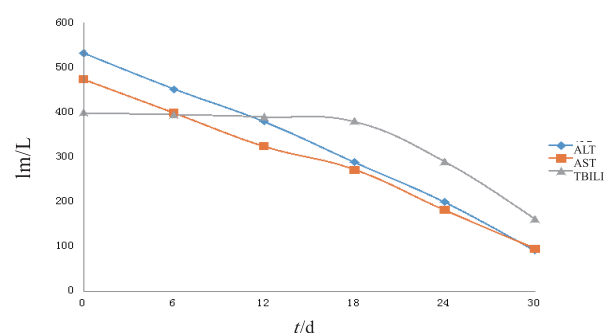


图 1 治疗组患者 ALT、AST 和 TBILI 的水平变化情况

表 3 治疗组与对照组血脂检测指标比较情况.  $n=39$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $\text{mmol/L}$

项目	治疗组	对照组	$t$ 值	$P$ 值
TC				
治疗前	6.1 $\pm$ 1.17	6.2 $\pm$ 1.20	0.812	0.321
治疗后	2.7 $\pm$ 1.1	4.2 $\pm$ 0.8	3.991 <sup>1)</sup>	0.039 <sup>1)</sup>
LDL				
治疗前	3.6 $\pm$ 1.1	3.7 $\pm$ 1.2	0.697	0.371
治疗后	1.6 $\pm$ 0.7	2.8 $\pm$ 0.9	4.117 <sup>1)</sup>	0.036 <sup>1)</sup>
TG				
治疗前	3.1 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 0.7	1.092	0.275
治疗后	1.9 $\pm$ 0.9	2.6 $\pm$ 1.1	3.511 <sup>1)</sup>	0.041 <sup>1)</sup>

注: 治疗组与对照组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$

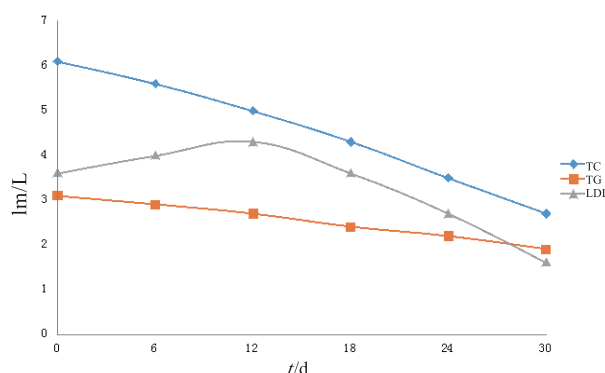


图 2 治疗组患者 TC、LDL 和 TG 的水平变化情况



**表 4** 治疗组与对照组溶血性贫血检测指标比较情况.  $n=39$ ,  $\bar{x} \pm s$ 

项目	治疗组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
MCV ( $\mu\text{m}^3$ )				
治疗前	67.2 $\pm$ 2.39	66.1 $\pm$ 2.21	0.937	0.278
治疗后	81.9 $\pm$ 3.2	70.1 $\pm$ 2.9	3.524 <sup>1)</sup>	0.041 <sup>1)</sup>
Hb (g/L)				
治疗前	79.1 $\pm$ 5.1	80.3 $\pm$ 4.7	1.139	0.251
治疗后	131.9 $\pm$ 5.9	112.1 $\pm$ 4.3	3.335 <sup>1)</sup>	0.043 <sup>1)</sup>
RBC ( $\times 10^{10}/\text{L}$ )				
治疗前	374.9 $\pm$ 19.3	382.7 $\pm$ 21.2	0.869	0.291
治疗后	479.9 $\pm$ 23.9	401.6 $\pm$ 1.1	3.643 <sup>1)</sup>	0.039 <sup>1)</sup>

注: 治疗组与对照组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ 

对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。参见表 4。在溶血性贫血相关指标变化趋势观测中, Hb 为增加趋势; RSB 水平在前 12 d 增加较为明显, 而 12 d 后的增加趋势则相对不明显; MCV 则在前 18 d 并无明显增加, 而 18 d 后则出现大幅增加。

### 3 讨论

Zieve 综合征的详细发病机制尚不明确, 临床上也并无针对该疾病的权威治疗方法, 目前一般多用阿托伐他汀, 消炎利胆片和还原型谷胱甘肽联合用药进行对症治疗<sup>[5-6]</sup>。

该院自 1990 年收治并确诊第一例 Zieve 综合征患者以来, 每年收治该病患者数逐年增加, 随着对治疗该疾病的经验的积累与丰富, 我院在临床实际中发现使用熊去氧胆酸, 吉非罗齐和维生素 E 三联治疗较之前的治疗方法更有效。熊去氧胆酸能够促进内源性胆汁酸的分泌并减少重吸收, 还能拮抗胆汁酸的细胞毒, 作用从而达到保护肝脏, 缓解黄疸的目的<sup>[7]</sup>。吉非罗齐是一类氯贝丁酸衍生物类血脂调节药, 其作用机制不同于他汀类降脂药, 主要应用于对其他血脂调节药物治疗无效者<sup>[8]</sup>。维生素 E 作为一种重要的抗氧化剂, 能够参与多项人体生理过程, 该药能够通过稳定肝细胞膜的方式保护肝脏<sup>[9]</sup>。在本研究中, 我们选取近 5 年在本院就诊的 Zieve 综合征患者作为研究对象, 对熊去氧胆酸, 吉非罗齐和维生素 E 三联治疗法的临床疗效及不良反应作出了详细的评价。在使用该三联疗法的治疗组患者中, 治愈率为 89.7%, 总有效率为 97.4%, 在使用常规治疗方法的对照组中, 治愈率为 66.6%, 总有效率为 84.6%, 两组数据分别比较, 结果具有统计学差异 ( $p < 0.05$ )。在患者肝功能检测指标中, 两组患者

治疗后的 ALT, AST 和 TBILI 的水平均得到明显改善, 治疗组与对照组治疗后的指标相比, 差异无统计学意义 ( $p > 0.05$ ); 在患者血脂检测指标中, 治疗后两组患者的 TC, LDL 和 TG 的水平均有明显改善, 治疗组患者上述血脂指标改善程度要优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $p < 0.05$ ); 在患者溶血性贫血检测指标中, 治疗后两组患者的 MCV, FHB 和 RBC 的水平均有明显改善, 治疗组患者溶血性贫血检测指标改善程度要优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。同时, 两组的不良反应发生率无统计学差异且均为出现严重的不良反应。上述实验结果说明, 三联治疗法不仅能够有效改善患者肝功能, 还能比常规治疗手段更缓解高血脂及溶血性贫血的症状, 最终达到治疗 Zieve 综合征的作用。综上所述, 熊去氧胆酸、吉非罗齐和维生素 E 三联疗法治疗 Zieve 综合征具有较好的临床疗效, 能够有效的缓解症状, 同时具有较低的不良反的发生率, 值得进行进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] Shukls S, Sitrin M. Hemolysis in Acute Alcoholic Hepatitis: Zieve's Syndrome [J]. ACG case reports journal, 2015, 2 (4), 250-251.
- [2] Piccini J, Halder S, Jefferson B. Cases from the Osler Medical Service at Johns Hopkins University: Zieve syndrome [J]. Am J med. 2003, 115 (9), 729-731.
- [3] 李四强, 宫超, 田嘉玲. Zieve 综合征诊治 1 例报告 [J]. 河北医药, 2007, 29 (2):174
- [4] 彭维, 于皆平, 郑家瑾, 等. 临床综合征学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1989:316.
- [5] Hwang K M, Park S A, Kim J Y, et al. Formulation and in vitro evaluation of self-microemulsifying drug delivery system containing fixed-dose combination of atorvastatin and ezetimibe [J]. Chem & Pharmaceut Bull, 2015, 63(6):423-430.
- [6] Couto N, Malys N, Gaskell S, et al. Partition and Turnover of Glutathione Reductase from *Saccharomyces cerevisiae*: a Proteomic Approach [J]. J Prot Res. 2013, 12 (6): 2885-94.
- [7] Pang L, Zhao X, Liu W, et al. Anticancer effect of ursodeoxycholic acid in human oral squamous carcinoma HSC-3 cells through the caspases [J]. Nutrients, 2015, 7(5): 3200-3218.
- [8] Singh A P, Singh R, Krichan P. Ameliorative role of gemfibrozil against partial abdominal aortic constriction-induced cardiac hypertrophy in rats [J]. Cardiology in the young. 杂志名? 2015, 25(4): 725-30.
- [9] Elsheikh M G, Hosny M B, Elshenoufy A, et al. Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial [J]. Andrology, 2015, 3(5):864-867.