

双环醇联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物性肝炎的临床研究

杨常苑, 巴清云, 张志新, 宋素亚

常州市第三人民医院 肺科, 江苏 常州 213000

摘要: **目的** 探讨双环醇联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物性肝炎患者的临床疗效。**方法** 收集2012年2月—2016年2月常州市第三人民医院收治的抗结核药物性肝炎患者78例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各39例, 对照组患者在常规治疗的基础上静脉滴注注射用还原型谷胱甘肽, 1.8 g 加入到5%葡萄糖注射液250 mL中, 1次/d。治疗组患者在对照组的基礎上口服双环醇片, 25 mg/次, 3次/d, 两组患者均连续治疗30 d。治疗后, 比较两组患者的临床疗效、肝功能指标的变化、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为76.92%、100.00%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的肝功能指标水平均比治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组的肝功能指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者SOD和GSH-Px水平均较治疗前显著升高, MDA水平降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组的上述观察指标的改善明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组的不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 双环醇联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物性肝炎临床疗效显著, 能明显改善患者的肝功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 双环醇片; 注射用还原型谷胱甘肽; 抗结核药物; 药物性肝炎; 肝功能指标

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)04-0653-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.023

Clinical study on bicyclol combined with reduced glutathione in treatment of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis

YANG Chang-wan, BA Qing-yun, ZHANG Zhi-xin, SONG Su-ya

Department of Pulmonary Medicine, Changzhou Third People's Hospital, Changzhou 213000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of bicyclol combined with reduced glutathione in treatment of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. **Methods** Patients (78 cases) with anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Changzhou Third People's Hospital from February 2012 to February 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 39 cases. Patients in the control group were iv administered with Reduced Glutathione for injection on the basis of conventional therapy, 1.8 g added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Bicyclol Tablets, 25 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 30 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of liver function indexes, superoxide dismutase (SOD), methane dicarboxylic aldehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), and adverse reactions were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.92% and 100.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). Liver function indexes levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). Liver function indexes levels in the treatment were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, SOD and GSH-Px levels in two groups were significantly increased, but MDA level was decreased, and there was difference in the same group ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between two groups. **Conclusion** Bicyclol combined reduced glutathione has clinical curative effect in treatment of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis, and can significantly improve liver function, which has a certain clinical application value.

Key words: Bicyclol Tablets; Reduced Glutathione for injection; anti-tuberculosis drug; drug-induced hepatitis; liver function indexes

收稿日期: 2017-01-17

作者简介: 杨常苑, 副主任医师, 研究方向为肺结核、胸腔积液、慢性阻塞性肺疾患。Tel: (0519)83018328 E-mail: yangchuangyuan2016@163.com

肺结核是由结核分枝杆菌感染而引起的一种慢性传染性疾病。2010 年第 5 次结核病流行病学调查研究显示我国现有 590 余万结核患者，结核病毒感染患者近达 3.3 亿，每年约有 100 万新发病例，耐药结核病患者新增幅度达 6.8%，随着耐药菌患者及新发患者的不断增加，因此，防控结核的形势变得十分严峻^[1]。随着新药的不断上市，人类在各类药物中的暴露程度也会相应地不断加大，进入人体内的药物大部分都在肝脏内代谢，同样肝脏也成为药物攻击的主要靶器官^[2]。药物性肝炎是药物在治疗疾病过程中最常见且不可避免的一种不良反应，也是结核患者停止应用药物最常见的一种原因^[3]。还原型谷胱甘肽是一种三肽类化合物，在人的身体内能够激活巯基酶，具有解毒作用^[4]，研究结果显示还原型谷胱甘肽对药物性肝炎患者有很好的临床疗效^[5]。双环醇是一种人工合成的抗肝炎药物，通过代谢产物 4-羟基双环醇与 4-羟基来发挥保肝、抗炎作用^[6]。本研究以 78 例抗结核药物性肝炎患者为研究对象，探讨双环醇联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物性肝炎患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 2 月—2016 年 2 月常州市第三人民医院收治的抗结核药物性肝炎患者 78 例，男 45 例，女 33 例，年龄 16~68 岁，平均年龄 (32.4±1.2) 岁。其中慢性纤维空洞型肺结核患者 18 例，浸润性肺结核患者 60 例；药物性肝炎发生时间 3~10 d，平均 (5.2±0.2) d。所选患者均符合中华医学会《结核病诊断和治疗指南》中肺结核的诊断标准和药物性肝炎的诊断标准^[7]。本研究经常州市第三人民医院医学伦理委员会讨论并通过，所选的患者均有签署知情同意书。

排除标准：(1) 在使用抗结核治疗前存在肝功能异常的患者；(2) 肝脏患有结核的患者；(3) 患有酒精性肝炎、自身免疫性肝炎及病毒性肝炎的患者；(4) 处于哺乳期及妊娠期的患者。

1.2 药物

注射用还原型谷胱甘肽由重庆药友制药有限公司提供，规格 1.0 g/瓶，产品批号 20120116、20130611；双环醇片由北京协和药厂提供，规格 25 mg/片，产品批号 20120118、20130216。

1.3 分组及给药方法

依据随机数字表法将所选患者分为对照组和治

疗组，每组各 39 例，对照组男 22 例，女 17 例，年龄 16~68 岁，平均年龄 (32.8±1.3) 岁。其中慢性纤维空洞型肺结核患者 9 例，浸润性肺结核患者 30 例；药物性肝炎发生时间 3~10 d，平均 (5.3±0.2) d。治疗组男 23 例，女 16 例，年龄 16~67 岁，平均年龄 (31.9±2.2) 岁。其中慢性纤维空洞型肺结核患者 9 例，浸润性肺结核患者 30 例；药物性肝炎发生时间 3~10 d，平均 (5.1±0.8) d；两组患者一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组患者在继续使用抗结核药、禁止使用高脂肪食物及饮酒的基础上均给予退黄、保肝、降酶及对症支持等常规治疗。对照组患者在常规治疗的基础上静脉滴注注射用还原型谷胱甘肽，1.8 g 加入到 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中，1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服双环醇片，25 mg/次，3 次/d，两组患者均连续治疗 30 d。

1.4 疗效评判标准^[8]

显效：患者的转氨酶完全恢复正常及其临床症状完全消失；有效：患者的转氨酶比治疗前有明显的降低 (下降≥50%) 及其临床症状基本消失；无效：患者的转氨酶比治疗前有所降低 (<50%) 及其临床症状基本没有改善或加重。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

(1) 采用日本日立公司提供的 7060 型全自动生化分析仪来检测两组患者肝功能指标丙氨酸转氨酶 (ALT)、血胆红素 (TBIL) 及草氨酸转氨酶 (AST) 的水平。(2) 分别使用酶速率法、分光光度法及比色法来检测两组患者治疗前后的超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗前后失眠、头晕和皮疹等不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法

本研究采用 SPSS 17.5 统计学软件对所有的数据进行分析，计量数据资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，进行 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者显效 14 例，有效 16 例，无效 9 例，总有效率为 76.92%；治疗组显效 26 例，有效 13 例，无效 0 例，总有效率为 100.00%，两

组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝功能比较

治疗后, 两组患者的肝功能指标 ALT、AST 及 TBIL 水平均比治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的肝功能指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统

计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 SOD、MDA 和 GSH-Px 水平比较

治疗后, 两组患者 SOD 和 GSH-Px 水平均较治疗前显著升高, MDA 水平降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的上述观察指标的改善明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	14	16	9	76.92
治疗	39	26	13	0	100.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)
对照	39	治疗前	259.8 \pm 13.9	187.1 \pm 5.9	54.8 \pm 0.6
		治疗后	78.2 \pm 0.7*	74.8 \pm 0.6*	26.2 \pm 0.2*
治疗	39	治疗前	261.5 \pm 14.1	186.2 \pm 6.8	55.1 \pm 0.5
		治疗后	36.9 \pm 0.3* [▲]	31.8 \pm 0.7* [▲]	13.4 \pm 0.3* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 SOD、MDA 及 GSH-PX 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the level of SOD, MDA, and GSH-PX between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SOD/(U·L ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	GSH-Px/(U·L ⁻¹)
对照	39	治疗前	316.4 \pm 15.1	10.6 \pm 0.1	66.9 \pm 1.6
		治疗后	419.3 \pm 10.7*	7.2 \pm 0.5	90.9 \pm 10.2*
治疗	39	治疗前	314.4 \pm 12.4	10.8 \pm 0.2*	67.6 \pm 3.1
		治疗后	541.9 \pm 12.3* [▲]	3.9 \pm 0.3* [▲]	128.2 \pm 11.6* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中, 两组患者没有出现严重的不良反应, 治疗组和对照组分别出现了 6、5 例轻微的失眠、头晕及皮疹等不良反应, 但都不严重, 经对症治疗后均明显好转, 不良反应的发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

目前, 临床上肺结核的治疗原则为早期、适量、联合、全程及规律的用药, 而联合使用利福平、异烟肼、乙胺丁醇及吡嗪酰胺是临床上最常见的一种

有效治疗肺结核的化疗方案, 而上述各类药物均是经过肝脏进行代谢而由肾脏排出的, 因此对患者的肝脏均有不同程度的损伤, 联合使用利福平、异烟肼及吡嗪酰胺会加重结核患者的肝脏负担, 在治疗的过程会有一部分患者发生药物性肝炎^[9], 有研究显示药物性肝损伤的发生率高达 25%~40%, 甚至有的患者还会发生肝功能衰竭^[10]。为了避免盲目停药或无故中断导致结核杆菌耐药性的出现而对患者的预后带来一定的影响, 对有药物性肝炎的患者不宜立即停药, 而应该依据患者的具体情况来处

理^[11]。

还原型谷胱甘肽广泛地分布在人体各个器官的细胞质中,是由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸所组成,在人体的三羧酸循环及糖代谢中发挥着重要的作用。有研究结果显示补充外源性还原性谷胱甘肽不仅能增强人体肝细胞的解毒功能、防止患者体内胆汁的淤积,还能促进药物性肝炎患者肝细胞的修复及再生,促进患者黄疸的消退及肝功能的恢复^[12]。SOD 与 GSH-Px 为在体内具有抗脂质过氧化的酶,能使机体产生毒性很大的羟基自由基;MDA 是一种过氧化物产物,能破坏细胞膜的结构,可以导致细胞的损伤^[13]。

本研究中,治疗组总有效率为 100.00%,显著高于对照组的 76.92%,两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者肝功能 ALT、AST 和 TBIL 的水平平均比治疗前有明显的降低,但治疗组患者 ALT、AST 和 TBIL 的水平降低的更明显 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的 SOD、GSH-Px 水平明显升高,MDA 水平明显降低;同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组的上述观察指标的改善明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究的结果是对以前研究结果^[14]的进一步证实,即还原型谷胱甘肽对抗结核药物性肝炎患者有良好的临床效果,本研究结果还提示双环醇联合还原型谷胱甘肽对抗结核药物性肝炎患者的临床治疗效果更明显。分析其原因一方面是由于双环醇能清除患者体内的自由基,进而保护患者肝细胞的包膜及线粒体,减轻炎症反应,对肝细胞有明显的保护作用^[15];另一方面是双环醇能有效增加肝脏的解毒功能,并能减少患者肝脏内谷胱甘肽和肝糖原的消耗,进而还能加强还原型谷胱甘肽对抗结核药物性肝炎患者肝脏的保护作用^[16]。本研究结果还显示双环醇在增加患者治疗效果的同时并没有增加不良反应。

综上所述,双环醇联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物性肝炎临床疗效显著,能明显改善患者的肝功能,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组,全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [2] 黄飞, 马丽佳. 导致药物性肝炎发生的药物及发病机制 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(16): 69-70.
- [3] 吴菊意, 焦巧玲. 药物性肝炎的致病原因及防治 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(8): 88-89.
- [4] 李斌晨, 吴明营, 蒙革. 还原型谷胱甘肽临床研究及应用进展 [J]. 中国医疗前沿, 2008, 3(6): 9-10.
- [5] 郭亚妙, 姜秀浓. 还原性谷胱甘肽治疗药物性肝炎疗效观察 [J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(4): 164-166.
- [6] 赵具也, 李虹庆. 双环醇片干预耐药性结核治疗所致药物性肝炎临床研究 [J]. 中国药业, 2016, 25(4): 46-48.
- [7] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2): 8-9.
- [8] Jin W C, Kim H C, Yoon J H, *et al.* Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: prevalence and causative factors of extrahepatic collateral arteries in 497 patients [J]. *Korean J Radiol*, 2006, 7(4): 257-266.
- [9] Makhoul H A, Helmy A, Fawzy E, *et al.* A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases [J]. *Hepatol Int*, 2008, 2(3): 353-356.
- [10] 呼丹, 刘悦, 樊星, 等. 药物性肝损伤研究概述 [J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(2): 164-168.
- [11] 何鑫, 刘丽华, 马红玲, 等. 药物性肝损伤的临床药理学监护 [J]. 中国药师, 2015, 18(12): 2107-2109.
- [12] 周勇, 程芳, 陈南山. 还原性谷胱甘肽序贯治疗结核药所致肝损伤 60 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(5): 305-307.
- [13] 余帆, 徐彤彤, 吕祥威, 等. 血清 SOD、MDA、MPO 检测在心肌缺血再灌注损伤治疗中的应用价值 [J]. 中国老年学, 2013, 33(1): 218-220.
- [14] 龚卫忠. 还原谷胱甘肽联合甘草酸二胺治疗药物性肝炎的疗效观察 [J]. 吉林药学, 2014, 35(36): 8063-8064.
- [15] 舒德云. 双环醇治疗抗结核药物所致肝损伤的临床分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(10): 2209-2210.
- [16] 张为卿. 双环醇片防治抗结核药物致肝功能损害的临床观察 [J]. 微量元素与健康研究, 2011, 28(5): 13-14.