

还原型谷胱甘肽联合门冬氨酸鸟氨酸治疗婴儿肝炎综合症的临床研究

刘卫平

漯河市中心医院（漯河医专第一附属医院） 儿科，河南 漯河 462000

摘要：目的 探讨注射用还原型谷胱甘肽联合注射用门冬氨酸鸟氨酸治疗婴儿肝炎综合症的临床疗效。方法 选择 2015 年 12 月—2016 年 12 月漯河市第一人民医院收治的婴儿肝炎综合征患儿 70 例作为研究对象，全部患儿随机分为对照组和治疗组，每组各 35 例。对照组静脉滴注注射用门冬氨酸鸟氨酸，0.5 g 加入到 5%葡萄糖溶液 50 mL 中，1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用还原型谷胱甘肽，0.3 g 加入到 5%葡萄糖溶液 30 mL 中，1 次/d。两组患儿均连续治疗 14 d。观察两组的临床疗效，比较两组生化指标和炎症因子。结果 治疗后，对照组和治疗组的总有效率分别为 88.6%、97.1%，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆酸 (TBA)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL) 和谷氨酰转肽酶 (GGT) 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，两组白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 注射用还原型谷胱甘肽联合注射用门冬氨酸鸟氨酸治疗婴儿肝炎综合征具有较好的临床疗效，能显著降低 ALT、TBA、TBIL、DBIL 和 GGT 水平，减轻炎症水平，具有一定的临床推广应用价值。

关键词：注射用还原型谷胱甘肽；注射用门冬氨酸鸟氨酸；婴儿肝炎综合征；生化指标；炎症因子

中图分类号：R985 文献标志码：A 文章编号：1674 - 5515(2017)09 - 1696 - 04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.022

Clinical study on reduced glutathione combined with ornithine aspartate in treatment of infantile hepatitis syndrome

LIU Wei-ping

Department of Pediatrics, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

Abstract: Objective To study clinical effect of Reduced Glutathione for injection combined with Ornithine Aspartate for injection in treatment of infantile hepatitis syndrome. **Methods** Children (70 cases) with hepatitis syndrome in Luohe Central Hospital from December 2015 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 35 cases. Patients in the control group were iv administered with Reduced Glutathione for injection, 0.5 g added into 5% glucose solution 50 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Ornithine Aspartate for injection on the basis of the control group, 0.3 g added into 5% glucose solution 30 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and biochemical indexes and inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 88.6% and 97.1%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, TBA, TBIL, DBIL, and GGT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and TNF- α in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Reduced Glutathione for injection combined with Ornithine Aspartate for injection has clinical curative effect in treatment of infantile hepatitis syndrome, and can significantly decrease the levels of ALT, TBA, TBIL, DBIL, and GGT, and reduce inflammation levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Reduced Glutathione for injection; Ornithine Aspartate for injection; infantile hepatitis syndrome; biochemical index; inflammatory factor

收稿日期：2017-05-03

作者简介：刘卫平（1978—），男，副主任医师，研究方向：儿内科。Tel: 13183191718 E-mail: 1950335120@qq.com

婴儿肝炎综合征多发生1~3个月龄的婴儿,主要特点表现为黄疸、肝肿大、肝功能异常。病毒感染、细菌感染、胆汁排泄障碍等均能引起婴儿肝炎综合征^[1],属于肝脏病理性或功能损伤性疾病,威胁患儿的身体健康,严重者可导致肝衰竭或继发性感染。当前对于该病的治疗常采用综合治疗,以达到早治疗改善预后的目的。相关研究显示,还原型谷胱甘肽可以促进干细胞修复,促进胆汁排泄;具有抗肝炎炎症反应的效应,从而达到治疗婴儿肝炎综合征的效果^[2]。门冬氨酸鸟氨酸能够改善肝功能中各项指标,在婴儿肝炎综合征的治疗中能取得较好的疗效^[3]。本研究回顾性分析70例患儿的临床资料,其中35例在常规保肝治疗基础上加用还原型谷胱甘肽治疗,评价其临床疗效,探讨注射用还原型谷胱甘肽联合注射用门冬氨酸鸟氨酸治疗婴儿肝炎综合征的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年12月—2016年12月漯河市第一人民医院收治的婴儿肝炎综合征患儿70例作为研究对象,其中男38例,女32例;年龄21~92 d,平均(46.6±8.3) d。

全部患儿均经病毒血清学和血培养等检查,确诊为婴儿肝炎综合征。本研究经医院伦理委员会同意和批准,全部患儿家长均知情同意,并签署知情同意书。

排除标准:代谢性肝病的患儿(包括药物中毒性肝炎、糖原累积症等);合并心功能不全、遗传代谢性疾病、病毒性心肌炎的患儿。

1.2 分组和治疗方法

全部患儿随机分为对照组和治疗组,每组各35例。其中对照组男18例,女17例;年龄23~86 d,平均(47.2±5.7) d。治疗组男20例,女15例;年龄21~92 d,平均(45.3±6.7) d。两组患儿的性别、年龄等一般情况均无显著性差异,具有可比性。

所有患儿均给予补充葡萄糖、维生素、利胆退黄等治疗,维持酸碱平衡、血糖、电解质在正常范围。对照组静脉滴注注射用门冬氨酸鸟氨酸(武汉启瑞药业有效公司生产,规格1.5 g/瓶,产品批号2016020816),0.5 g加入到5%葡萄糖溶液50 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用还原型谷胱甘肽(重庆药友制药有限责任公司生

产,规格1.2 g/瓶,产品批号15121189),0.3 g加入到5%葡萄糖溶液30 mL中,1次/d。两组患儿均连续治疗14 d,治疗后复查肝功能指标。

1.3 临床疗效评价标准^[4]

治愈:患儿黄疸症状完全消退,肝增大者缩小至正常范围,肝功能指标降至正常水平。显效:患儿黄疸症状显著减轻,但未完全消退,肝增大者缩小,但未缩小至正常范围,肝功能指标部分恢复至正常水平。无效:黄疸未消退或加重,肝增大者的肝脏大小无变化或加重,肝功能指标水平无降低。

总有效率=(治愈+显效)/总例数

1.4 观察指标

全部患儿于治疗前后清晨抽取空腹静脉血5 mL,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平变化。

使用全自动生化分析仪检测两组患儿治疗前后的血清生化指标的变化,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆酸(TBA)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)和谷氨酰转氨酶(GGT)水平。

1.5 不良反应观察

观察两组患儿在治疗过程中出现的药物相关不良反应情况。

1.6 统计学方法

全部数据的统计学分析均应用SPSS 18.0软件,计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组患者的计量资料组间差异分析采用 t 检验,两组治疗前后的资料的比较采用配对 t 检验,两组患者的计数资料的率或比例的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者治愈19例,显效12例,无效4例,总有效率为88.6%;治疗组患者治愈26例,显效8例,无效1例,总有效率为97.1%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组生化指标比较

治疗后,两组ALT、TBA、TBIL、DBIL和GGT水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	19	12	4	88.6
治疗	35	26	8	1	97.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 2 Comparison on biochemical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	TBA/(mol·L ⁻¹)	TBIL/(mol·L ⁻¹)	DBIL/(mol·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	120.58 ± 16.27	141.08 ± 19.26	165.18 ± 16.51	107.19 ± 18.57	195.36 ± 22.68
	治疗后	82.69 ± 13.56*	98.35 ± 12.05*	105.34 ± 13.17*	61.85 ± 10.16*	132.64 ± 20.19*
治疗	治疗前	123.52 ± 15.71	138.62 ± 21.37	162.36 ± 20.65	105.27 ± 21.36	193.52 ± 25.71
	治疗后	60.73 ± 10.28* [▲]	72.56 ± 12.57* [▲]	68.27 ± 10.26* [▲]	21.56 ± 3.67* [▲]	92.61 ± 15.34* [▲]

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

2.3 两组炎症因子比较

治疗后, 两组 IL-6、TNF- α 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 3 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	58.22 ± 7.19	281.63 ± 22.51
	治疗后	32.86 ± 5.39*	232.62 ± 17.16*
治疗	治疗前	57.16 ± 8.53	272.36 ± 25.78
	治疗后	20.37 ± 6.25* [▲]	187.87 ± 12.61* [▲]

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 不良反应

两组患儿治疗过程中治疗组 2 例发生皮疹, 对照组 1 例发生皮疹, 其他均未出现严重不良反应情况, 两组患儿不良反应的发生情况比较差异无统计学意义。

3 讨论

婴儿肝炎综合征常由环境、遗传等多种因素共同作用诱发形成, 如宫内感染、围生期诱发, 此外先天性遗传、肝内胆管异常发育等也是发病原因。婴儿肝炎综合征常表现为胆汁酸、血清总胆红素水

平升高, 胆汁淤积能够导致毒素成分在机体内蓄积, 从而加重肝细胞损害, 进展至肝纤维化或肝硬化。因此选择有效的药物早期控制婴儿肝炎综合征患儿的病情对预后至关重要^[5]。

谷胱甘肽是一种细胞内抗氧化剂, 能够改善细胞能量代谢, 其作用首先表现在谷胱甘肽能通过巯基与氧自由基结合, 使之转化成可代谢的物质排出体外, 清除了氧自由基对人体的损伤, 保护了肝细胞^[6]。其次谷胱甘肽能促进胆酸代谢, 促进消化道吸收脂肪和脂溶性维生素, 通过影响机体内糖类、脂肪和蛋白质代谢, 从而影响细胞代谢过程^[7]。本研究在常规综合治疗的基础上, 联合应用还原型谷胱甘肽和门冬氨酸鸟氨酸治疗婴儿肝炎综合征患儿, 通过补充外源性的谷胱甘肽, 从而改善患儿机体内的谷胱甘肽缺乏状态, 降低对机体各器官的潜在损伤, 效果显著。二者联合应用的总有效率是 97.1%, 其总有效率显著高于对照组。

当前实验室检测肝功能的常用方法是采用血清酶学检测, 主要指标是 ALT。ALT 作为一种存在于肝细胞浆内肝特异性酶, 其水平升高提示肝细胞受损, 肝脏代谢、解毒能力均降低, 药物代谢速度降低, 体内代谢毒素易造成蓄积^[8]。本研究显示, 在婴儿肝炎综合征患儿中, 联合应用还原型谷胱甘肽和门冬氨酸鸟氨酸治疗肝损害效果显著, 治疗组的 ALT、TBA、TBIL、DBIL 和 GGT 水平较对照组下降更显著, 说明还原型谷胱甘肽作为内源性氧自由

基清除剂,对婴儿肝炎综合征引起的肝功能损害具有更积极的治疗作用。

婴儿肝炎综合征最常见病因为病毒感染,肝脏细胞表现为变性、坏死,并伴有炎症细胞浸润^[9],IL-6、TNF- α 是炎症反应中较敏感的标志物,参与多种疾病的发生和发展^[10]。Cheng等^[11]通过对肝炎大鼠模型血清进行分析,结果显示IL-6、TNF- α 水平显著升高,硫化氢能够降低血清炎症因子IL-6、TNF- α 的水平,通过抑制细胞凋亡降低肝脏损伤。提示炎症反应参与肝炎的病理过程。本研究结果显示还原型谷胱甘肽联合门冬氨酸鸟氨酸治疗后婴儿肝炎综合征患儿,治疗组的血清IL-6、TNF- α 水平较观治疗组显著降低,提示二者联合应用能显著减轻全身炎症反应。

综上所述,注射用还原型谷胱甘肽联合注射用门冬氨酸鸟氨酸治疗婴儿肝炎综合征具有较好的临床疗效,能显著降低ALT、TBA、TBIL、DBIL和GGT水平,减轻炎症水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 姚 桢. 婴儿肝炎综合征的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 1994, 10(1): 12-14.
 [2] 张淑玲, 赵 雷. 还原型谷胱甘肽治疗婴儿肝炎综合

征 21 例疗效观察 [J]. 药品评价, 2008, 5(7): 328-329.
 [3] 涂婧瑶, 常 敏. 门冬氨酸鸟氨酸在婴儿肝炎综合征中的治疗与运用 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(6): 85-86.
 [4] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 86.
 [5] 姚 桢. 婴儿肝炎综合征的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 1994, 10(1): 12-14.
 [6] 谢雅清, 梁晓美, 叶伟霞. 还原型谷胱甘肽的药理作用与临床应用研究进展 [J]. 中国药业, 2013, 22(7): 124-127.
 [7] 罗朝利. 还原型谷胱甘肽的临床应用 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2003, 14(12): 756-758.
 [8] 刘春兰, 温 江, 王君霞, 等. 婴儿肝炎综合征 ALT、 γ -GT、AFP 水平检测的临床意义 [J]. 西北国防医学杂志, 1992, 13(4): 52.
 [9] 苏燕莉. 婴儿肝炎综合征的临床病原学与肝脏的病理改变 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 1995, 10(4): 205-206.
 [10] 乐海浪, 罗国强. 创伤后早期炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 的研究进展 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(4): 763-765.
 [11] Cheng P, Chen K, Xia Y, *et al.* Hydrogen sulfide, a potential novel drug, attenuates concanavalin A-induced hepatitis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 9(8): 1277-1286.