

茵栀黄口服液联合硫普罗宁治疗药物性肝损伤的临床研究

周天萍

成都市新都区人民医院 消化内科, 四川 成都 610500

摘要: **目的** 探讨茵栀黄口服液联合注射用硫普罗宁治疗药物性肝损伤的临床疗效。**方法** 选取2015年8月—2017年9月成都市新都区人民医院收治的药物性肝损伤患者100例为研究对象,根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组,每组各50例。对照组静脉滴注注射用硫普罗宁,400 mg加入到5%葡萄糖注射液500 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上口服茵栀黄口服液,10 mL/次,3次/d。两组均连续治疗1个月。观察两组的临床疗效,比较两组的肝功能、临床症状和炎症因子。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为72.0%、92.0%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平均显著下降,白蛋白(ALB)水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些肝功能指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组腹胀、乏力、纳差、黄疸、肝脾大改善率均显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (TNF- γ)水平显著降低,血清白介素-10 (IL-10)水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些炎症因子的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 茵栀黄口服液联合注射用硫普罗宁治疗药物性肝损伤具有较好的临床疗效,可改善患者的肝功能和临床症状,降低炎症因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 茵栀黄口服液; 注射用硫普罗宁; 药物性肝损伤; 肝功能; 临床症状; 炎症因子

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)04-0866-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.032

Clinical study on Yinzhihuang Oral Liquid combined with tiopronin in treatment of drug-induced liver injury

ZHOU Tian-ping

Department of Gastroenterology, Chengdu Xindu People's Hospital, Chengdu 610500, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Yinzhihuang Oral Liquid combined with Tiopronin for injection in treatment of drug-induced liver injury. **Methods** Patients (100 cases) with drug-induced liver injury in Chengdu Xindu People's Hospital from August 2015 to September 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were iv administered with Tiopronin for injection, 400 mg/time added into 5% glucose solution, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Yinzhihuang Oral Liquid on the basis of the control group, 10 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver function, clinical symptoms, and inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 72.0% and 92.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and TBIL in two groups were significantly decreased, but the levels of ALB in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the liver function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rates of bloating, fatigue, anorexia, jaundice, and hepatosplenomegaly in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α and IFN- γ in two groups were significantly decreased, but the levels of IL-10 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the inflammatory factors in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yinzhihuang

收稿日期: 2017-10-25

作者简介: 周天萍, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为肝病。Tel: (028)1522154 E-mail: wukguanghui@qq.com

Oral Liquid combined with Tiopronin for injection has significant effect in treatment of drug-induced liver injury, can improve liver function and clinical symptoms, reduce the levels of inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

Key words: Yinzhihuang Oral Liquid; Tiopronin for injection; drug-induced liver injury; liver function; clinical symptom; inflammatory factor

药物性肝损伤是指在治疗过程中,由于患者的特殊体质、药物本身、药物代谢产物导致患者对药物超敏感或耐受性降低,而引起的肝损伤^[1]。如果病情较轻,患者在停药后可自行恢复;如果病情较为严重,患者不仅无法恢复,还会使肝损伤加剧,进一步还会引发肝衰竭,对患者的生命安全带来严重威胁。茵栀黄注射液对硫代乙酰胺引起的小鼠急性肝损伤有明显的保护作用,可显著降低小鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转氨酶(AST)活性升高,且呈量效关系^[2]。硫普罗宁对于抗结核药引起的肝损伤效果显著,可有效改善肝功能指标^[3]。为了探讨茵栀黄口服液联合注射用硫普罗宁治疗药物性肝损伤的效果及对肝功能指标、炎症因子水平的影响,本研究选取2015年8月—2017年9月成都市新都区人民医院收治的100例药物性肝损伤患者进行了茵栀黄口服液联合注射用硫普罗宁治疗,取得了满意的效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2015年8月—2017年9月成都市新都区人民医院收治的药物性肝损伤患者100例为研究对象,其中男56例,女44例,年龄24~73岁,平均(42.0±4.4)岁,其中服用抗结核药40例,解热止痛药21例,中药17例,抗生素11例,化疗11例。本研究经医院伦理委员会批准同意。

纳入标准:符合药物性肝损伤诊断标准^[4];患者均知情同意。

排除标准:原发性肝损害;病毒性肝损害;严重肝肾等脏器疾病;对研究药物过敏;妊娠及哺乳期妇女;精神疾病患者。

1.2 分组和治疗方法

根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组,每组各50例。对照组男27例,女23例;25~72岁,平均(42.4±5.1)岁;其中服用抗结核药19例,解热止痛药11例,中药9例,抗生素5例,化疗6例。治疗组男29例,女21例;年龄24~73岁,平均(41.6±3.8)岁;其中服用抗结核药21例,解热止痛药10例,中药8例,抗生素6例,化

疗5例。两组患者的一般资料经过统计学分析无显著差异,具有可比性。

所有患者均给予对症治疗,包括常规保肝、利尿剂治疗、补充白蛋白等。对照组静脉滴注注射用硫普罗宁(悦康药业集团有限公司生产,规格0.2 g/支,产品批号07840402、07850702),400 mg加入到5%葡萄糖注射液500 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上口服茵栀黄口服液(北京华润高科天然药物有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号272285、272545),10 mL/次,3次/d。两组均连续治疗1个月。

1.3 临床疗效判断标准

根据2015年《药物性肝损伤诊治指南》制定疗效判定标准^[5]。显效:患者乏力、纳差、黄疸等临床症状均消失,肝功能指标均恢复正常;有效:患者乏力、纳差、黄疸等临床症状有所好转,肝功能指标降低30%~60%;无效:患者乏力、纳差、黄疸等临床症状无任何好转,甚至加重,肝功能指标均显示异常。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肝功能指标 采用罗氏Cobas8000 c701全自动生化分析仪及其配套试剂检测总胆红素(TBIL)、ALT、AST、白蛋白(ALB)水平。

1.4.2 临床症状 观察两组患者主要临床症状(腹胀、乏力、纳差、黄疸、肝脾大)改善情况。

1.4.3 炎症因子 使用西门子DPC1000化学发光免疫分析仪采用化学发光法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清白细胞介素-10(IL-10)水平,试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。采用酶联免疫法检测干扰素- γ (TNF- γ)水平,试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司。

1.5 不良反应观察

在治疗过程中,注意观察两组患者的不良反应发生情况,包括胃肠道反应、发热、皮肤反应、蛋白尿等。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计学软件对结果进行分析和

处理, 肝功能指标、炎性因子水平为计量资料, 用 t 检验方法分析; 治疗效果、临床症状、不良反应发生率为计数资料, 用 χ^2 检验方法分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 20 例, 有效 16 例, 总有效率为 72.0%; 治疗组显效 28 例, 有效 18 例, 总有效率为 92.0%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝功能比较

治疗后, 两组 ALT、AST、TBIL 水平均显著下降, ALB 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些肝功能指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组临床症状比较

治疗后, 治疗组腹胀、乏力、纳差、黄疸、肝脾大改善率均显著高于对照组, 两组比较差异具有

统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎性因子比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、IFN- γ 水平显著降低, IL-10 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些血清炎性因子水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生胃肠道反应 3 例, 发热 3 例, 皮肤反应 5 例, 蛋白尿 3 例, 不良反应发生率为 28.0%; 治疗组发生胃肠道反应 1 例, 发热 2 例, 皮肤反应 2 例, 蛋白尿 1 例, 不良反应发生率为 12.0%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

临床上一般将药物性肝损伤分为 3 种类型: 胆汁淤积型、肝细胞损伤型和混合型。药物造成的肝损伤主要有两种: 一是药物及其代谢产物对肝脏产

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	50	20	16	14	72.0
治疗	50	28	18	4	92.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	144.16 $\pm$ 27.39	157.37 $\pm$ 35.77	102.14 $\pm$ 25.17	30.12 $\pm$ 4.12
	治疗后	63.47 $\pm$ 14.72*	76.09 $\pm$ 18.79*	54.72 $\pm$ 9.95*	34.45 $\pm$ 3.96*
治疗	治疗前	143.57 $\pm$ 28.25	156.83 $\pm$ 37.49	101.52 $\pm$ 23.61	29.46 $\pm$ 3.88
	治疗后	52.85 $\pm$ 10.46*▲	53.81 $\pm$ 15.06*▲	31.82 $\pm$ 7.94*▲	38.26 $\pm$ 5.72*▲

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 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 3 Comparison on clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	腹胀		乏力		纳差		黄疸		肝脾大	
	n/例	改善率/%	n/例	改善率/%	n/例	改善率/%	n/例	改善率/%	n/例	改善率/%
对照	37	74.0	35	70.0	35	70.0	36	72.0	34	68.0
治疗	47	94.0*	46	92.0*	45	90.0*	45	90.0*	46	92.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)Table 4 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	TNF- α /(pg·L ⁻¹)	IFN- γ /(pg·L ⁻¹)	IL-10/(pg·L ⁻¹)
对照	治疗前	15.93 ± 4.86	12.04 ± 2.71	21.99 ± 3.15
	治疗后	11.05 ± 2.69*	10.73 ± 1.62*	30.47 ± 5.92*
治疗	治疗前	15.28 ± 4.37	11.59 ± 2.45	21.35 ± 3.74
	治疗后	8.64 ± 2.13* [▲]	9.23 ± 1.68* [▲]	42.78 ± 7.13* [▲]

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

生的毒性作用;二是机体具有高敏感性,对药物产生特异性反应^[6]。有些药物也会引起病毒性肝炎表现,还有些药物会引起自身免疫性肝炎。临床上治疗药物性肝损伤常常采用保肝、调节肝脏微循环药物。常用的保肝药包括多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽、硫普罗宁等。

硫普罗宁是一种新型甘氨酸衍生物,含活性巯基。其含有的活性巯基可活化超氧化歧化酶、减少氧自由基、稳定肝细胞膜,从而产生解毒作用,保护、改善、修复肝功能^[7]。其主要作用机制是^[8]:(1)稳定线粒体膜。使肝细胞线粒体中的ATP酶活性下降,使线粒体中ATP含量上升,从而改善肝功能;(2)清除氧自由基。活性巯基可与自由基结合形成二硫化物,从而清除氧自由基,保护肝细胞;(3)促进肝细胞的再生。可使肝有益指标苹果酸酶(ME)、乳酸脱氢酶(LDH)活性提高,ALB上升;(4)硫普罗宁对多种药物性肝损伤均有修复效果,如四氯化碳、酒精、乙硫氨酸等。茵栀黄口服液是由茵陈、栀子、金银花、黄芩组成,诸药合用可产生清热解毒、凉血散瘀、利湿退黄的功效,从而有效缓解药物性肝损伤患者的临床症状^[9]。茵栀黄注射液对D-氨基半乳糖(D-Gal)、四氯化碳所致小鼠急性、大鼠慢性肝损伤均具有保护作用,还可提高小鼠网状内皮系统吞噬功能^[10]。茵栀黄注射液对四氯化碳诱导的大鼠慢性肝损伤和肝纤维化有预防和治疗作用,可显著降低肝脏胶原蛋白水平,改善肝纤维化程度^[11]。有动物试验表明^[12],茵栀黄注射液可显著降低小鼠急性肝损伤模型肝内炎症因子TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平,提高IL-10水平,减轻肝细胞的炎症反应。

本研究结果显示,治疗组的总有效率(92.0%)显著高于对照组(72.0%)($P < 0.05$)。治疗组患者的肝功能指标均有显著改善($P < 0.05$)。且治疗组患者各临床症状(腹胀、乏力、纳差、黄疸、肝脾

大)改善率均显著高于对照组($P < 0.05$)。说明茵栀黄口服液联合硫普罗宁对药物性肝损伤具有显著疗效,二者可产生协同作用,茵栀黄口服液进一步降低炎症反应,促进硫普罗宁药效提高。

在药物性肝损伤的发展过程中,肝脏发生的炎症反应和特异性免疫应答是引发肝损伤的重要作用机制^[13]。当服用的药物产生刺激时,肝Kupfer细胞和肝内单核细胞会释放出大量炎症因子TNF- α 、IL-6等。TNF- α 对肝细胞有直接的毒性作用,会使肝细胞损伤并坏死,其还可诱导IFN- γ 、IL-6等细胞因子的分泌,互相促进产生大量炎症因子,使肝损伤加重,因此炎症反应参与药物性肝损伤的发生、进展,是一个复杂的多方面作用机制过程^[14]。本研究结果中,治疗组血清TNF- α 、IFN- γ 水平均显著低于对照组,IL-10水平高于对照组($P < 0.05$)。提示茵栀黄口服液有效改善肝脏的炎症程度,显著降低炎症因子水平,对肝细胞产生保护作用。另外,治疗组的不良反应显著降低($P < 0.05$),说明两药联合使用的安全性相比于硫普罗宁单药使用更高。

综上所述,茵栀黄口服液联合硫普罗宁治疗药物性肝损伤具有较好的临床疗效,可改善患者的肝功能和临床症状,降低炎症因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 许雪飞,王菲,刘芬,等. 药物性肝损伤临床调查及影响因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3): 216-218.
- [2] 贾俊清,贾俊英. 茵栀黄注射液对小鼠急性肝损伤保护作用的量效关系[J]. 四川医学, 2011, 32(11): 1688-1689.
- [3] 杨永俊,张辉,朱金山. 硫普罗宁治疗抗结核药物性肝损伤46例临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(4): 298-299.
- [4] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015, 20(10): 750-767.

- [5] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案) [J]. 中华消化杂志, 2007, 27(11): 765-767.
- [6] 刘 平, 宋东眷. 药物性肝损伤的发病机理 [J]. 肝脏, 2001, 6(1): 40.
- [7] 张晓景. 硫普罗宁的药理作用及临床应用 [J]. 中国药业, 2005, 14(8): 91-92.
- [8] 张洪波. 硫普罗宁的药理作用 [J]. 黑龙江医药, 2009, 22(3): 376-377.
- [9] 马印图, 李莉华, 李玉秋, 等. 茵栀黄口服液临床应用研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(6): 88-91.
- [10] 郭青龙, 郭殿武, 陈 真. 茵栀黄注射液保肝作用的实验研究 [J]. 中国药科大学学报, 2001, 32(6): 440-443.
- [11] 李瑞芬, 范玉明, 王希海. 茵栀黄注射液对大鼠实验性肝损伤的治疗作用 [J]. 中药药理与临床, 2001, 17(2): 23-24.
- [12] 郑加嘉, 黄 清, 松吴蔓, 等. 茵栀黄注射液对小鼠免疫性肝损伤炎症因子含量的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2012, 35(4): 8-10.
- [13] 毛一雷, 于 卓, 桑新亭. 炎症应激反应与肝切除、肝损伤 [J]. 基础医学与临床, 2005, 25(3): 199-203.
- [14] 徐 鑫, 屈彩芹. 药物性肝损伤机制 [J]. 医学综述, 2008, 14(5): 747-749.