

还原型谷胱甘肽联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪肝的临床研究

袁陈婷¹, 孙锦秀¹, 郭晶晶¹, 金海欧¹, 仇冬霞²

1. 南通大学附属如皋医院 药剂科, 江苏 如皋 226500

2. 南通大学附属如皋医院 心血管内科, 江苏 如皋 226500

摘要: **目的** 探讨还原型谷胱甘肽联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效。**方法** 选择 2017 年 3 月—2019 年 3 月在南通大学附属如皋医院治疗的 120 例非酒精性脂肪性肝病患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组口服甘草酸二铵肠溶胶囊, 150 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上肌肉注射注射用还原型谷胱甘肽, 2 支/d。两组患者均治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者谷氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、三酰甘油 (TG)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率 (93.33%) 明显高于对照组 (79.66%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组 AST、ALT、TC、TG、LDL-C 和 MDA 水平均较治疗前明显下降, 而 HDL-C、GSH-Px 和 SOD 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些指标水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 还原型谷胱甘肽联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪肝病的疗效明显。

关键词: 注射用还原型谷胱甘肽; 甘草酸二铵肠溶胶囊; 非酒精性脂肪性肝病; 谷氨酸氨基转移酶; 总胆固醇; 谷胱甘肽过氧化物酶

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)02-0359-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.017

Clinical study on reduced glutathione combined with diammonium glycyrrhizinate in treatment of non-alcoholic fatty liver

YUAN Chen-ting¹, SUN Jin-xiu¹, GUO Jing-jing¹, JIN Hai-ou¹, QIU Dong-xia²

1. Department of Pharmacy, Rugao Hospital Affiliated to Nantong University, Rugao 226500, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, Rugao Hospital Affiliated to Nantong University, Rugao 226500, China

Abstract: **Objective** To investigate the curative effect of reduced glutathione combined with diammonium glycyrrhizinate in treatment of non-alcoholic fatty liver. **Methods** Patients (120 cases) with non-alcoholic fatty liver in Rugao Hospital Affiliated to Nantong University from March 2017 to March 2019 randomly were divided into control and treatment group, and each group had 60 cases. Patients in the control group was *po* administered with Diammonium Glycyrrhizinate Enteric-coated Capsules, 150 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *im* administered with Reduced Glutathione for injection on the basis of the control group, 2 injections/d. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the levels of AST, ALT, TC, TG, LDL-C, HDL-C, GSH-Px, SOD, and MDA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (93.33%) was significantly higher than that of the control group (79.66%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of AST, ALT, TC, TG, LDL-C, and MDA in two groups were significantly lower than those before treatment, while the levels of HDL-C, GSH-Px, and SOD were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes level in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Reduced glutathione combined with diammonium glycyrrhizinate is effective in treating non-alcoholic fatty liver non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: Reduced Glutathione for injection; Diammonium Glycyrrhizinate Enteric-coated Capsules; non-alcoholic fatty liver disease; AST; TC; GSH-Px

收稿日期: 2022-07-01

作者简介: 袁陈婷, 女, 主要从事医院药剂科工作。E-mail: fagh08kl@163.com

非酒精性脂肪性肝病是一种除酒精和其他明确肝损害因素所引起的以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的代谢性疾病,如不进行积极干预可演变为脂肪性肝炎、肝硬化^[1-2]。注射用还原型谷胱甘肽是由谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸组成的三肽物质,能激活多种酶类,直接影响肝细胞的物质代谢,保护肝脏的合成、解毒等,是非酒精性脂肪性肝病的有效治疗药物^[3]。甘草酸二铵是中药甘草提取物和卵磷脂的混合物,具有抗炎、保护肝细胞、改善肝功能等作用,是治疗非酒精性脂肪性肝病的一种常用药物^[4]。在非酒精性脂肪性肝病发生发展过程中肝细胞脂肪蓄积提高了肝脏对损害因子的敏感性,加之肝脏内的活性氧生成增多,诱发脂质过氧化/氧应激,引起肝细胞凋亡、坏死^[5]。注射用还原型谷胱甘肽和甘草酸二铵均具有抑制肝脏脂质过氧化反应和抗氧化应激等作用^[6-7]。本研究观察了注射用还原型谷胱甘肽联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效,探讨其抗氧化作用。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 3 月—2019 年 3 月在南通大学附属如皋医院就诊的非酒精性脂肪性肝病患者 120 例为研究对象,符合中国非酒精性脂肪性肝病的诊断标准^[8],两组患者已签订知情协议书。其中男 72 例,女 48 例;年龄 38~61 岁,平均年龄 (51.34 ± 6.63) 岁;病程 19~59 个月,平均病程 (39.22 ± 5.78) 个月,体质指数 $21 \sim 27 \text{ kg/m}^2$ 。

排除标准:(1)2 周内未接受同类药品治疗者;(2)过敏性体质者;(3)合并其他肝病者;(4)合并心脑血管、肺、肾以及自身免疫等严重疾病。

1.2 药物

甘草酸二铵肠溶胶囊由正大天晴药业集团股份有限公司,规格 50 mg/粒,产品批号 160628、181523、190202;注射用还原型谷胱甘肽由上海复旦复华药业有限公司生产,规格 0.6 g/支,产品批号 160724、183086、190315。

1.3 分组及治疗方法

将 120 例患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 60 例,对照组有 1 例患者自动退出。对照组男 34 例,女 25 例;年龄 38~61 岁,平均年龄 (51.77 ± 7.81) 岁;病程 19~55 个月,平均病程 (39.31 ± 5.81) 个月,平均体质指数 $(25.33 \pm 4.18) \text{ kg/m}^2$ 。治疗组男 38 例,女 22 例;年龄 40~60 岁,

平均年龄 (52.33 ± 8.25) 岁;病程 21~59 个月,平均病程 (40.55 ± 7.27) 个月,平均体质指数为 $(25.49 \pm 4.43) \text{ kg/m}^2$ 。两组患者一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

按指南^[7]给予两组患者常规治疗措施,包括护理指导、饮食规范、控制体质量、适当运动等。对照组口服甘草酸二铵肠溶胶囊,150 mg/次,3 次/d。治疗组在对照组基础上肌肉注射注射用还原型谷胱甘肽,2 支/d。两组患者均连续治疗 12 周。

1.4 疗效评定标准^[9]

临床治愈:治疗后,肝功能、血脂恢复正常;显效:肝功能、血脂未恢复正常,丙氨酸氨基转移酶(ALT)下降 $\geq 40\%$,三酰甘油(TG)下降 $\geq 40\%$ 和(或)(总胆固醇)TC 下降 $\geq 20\%$;有效:肝功能、血脂未恢复正常,但 ALT 下降 20%~39%,TG 下降 20%~39%,TC 下降 10%~19%;无效:肝功能、血脂达不到上述标准或加重。

总有效率=(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能和血脂水平 抽取患者清晨空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min, -70°C 保存,备检;采用全自动生化分析仪测定谷氨酸氨基转移酶(AST)、ALT 及 TC、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、TG。

1.5.2 抗氧化指标 采取酶联免疫吸附法检测血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平。

1.6 不良反应观察

比较两组过敏、胃肠不适等不良反应发生情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,治疗组临床有效率(93.33%)明显高于对照组(79.66%, $P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者肝功能和血脂水平变化

治疗后,两组 AST、ALT、TC、TG、LDL-C 均较治疗前明显下降,而 HDL-C 较治疗前明显升高($P < 0.05$);且治疗组 AST、ALT、TC、TG、LDL-C 明显低于对照组, HDL-C 明显高于对照组($P <$

0.05), 见表 2。

2.3 两组患者血清 GSH-Px、SOD 和 MDA 水平比较

治疗后, 两组血清 GSH-Px、SOD 水平明显高于治疗前, 而 MDA 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$);

且治疗组血清 GSH-Px、SOD 和 MDA 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	11	21	15	12	79.66
治疗	60	15	25	16	4	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能和血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	59	治疗前	87.90 ± 11.31	94.46 ± 12.34	7.93 ± 0.90	3.01 ± 0.45	4.10 ± 0.55	0.96 ± 0.14
		治疗后	62.04 ± 8.75*	68.09 ± 8.80*	5.25 ± 0.72*	1.99 ± 0.31*	3.14 ± 0.45*	1.23 ± 0.19*
治疗	60	治疗前	88.41 ± 10.76	95.08 ± 13.05	8.11 ± 1.15	2.93 ± 0.41	4.22 ± 0.61	1.04 ± 0.17
		治疗后	44.49 ± 6.33*▲	49.25 ± 6.12*▲	4.49 ± 0.62*▲	1.49 ± 0.21*▲	2.31 ± 0.33*▲	1.43 ± 0.22*▲

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 两组血清 GSH-Px、SOD 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum GSH-Px, SOD and MDA levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	GSH-Px/(U·L ⁻¹)	SOD/(μU·L ⁻¹)	MDA/(μmol·L ⁻¹)
对照	59	治疗前	112.43 ± 13.85	81.44 ± 10.03	6.17 ± 0.91
		治疗后	149.55 ± 16.51*	90.76 ± 11.44*	4.43 ± 0.63*
治疗	60	治疗前	114.91 ± 14.03	82.09 ± 10.91	5.93 ± 0.83
		治疗后	161.79 ± 18.77*▲	99.13 ± 12.05*▲	3.14 ± 0.46*▲

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

3 讨论

非酒精性脂肪肝病的发病机制仍待进一步明确, 目前“二次打击”学说认为是非酒精性脂肪肝病发生的主要机制。“二次打击”指 TG 积累在肝细胞之后, 炎症因子、内质网应激、氧化应激等对肝细胞再次损害, 肝组织出现纤维化等, 引起脂肪性肝炎^[10]。“首次打击”指胰岛素抵抗是 TG 过量积累于在肝脏内, 致使肝脏对内外源性损害因子等的耐受性下降。

还原型谷胱甘肽主要在肝脏内合成, 参与体内三羧酸循环及糖代谢, 清除活性自由基, 纠正低氧血症和解毒等, 参与胆酸的生理代谢过程, 保护肝细胞、抗炎和降酶等^[11]。还原型谷胱甘肽也能结合

氧自由基分子, 加速氧自由基排出体外, 抑制过氧化物合成和 TG 积蓄^[11]。肝脏病变时肝内还原型谷胱甘肽的合成降低, 肝细胞易受到氧自由基的毒性作用, 而发生变性、凋亡^[12]。补充外源性还原型谷胱甘肽可对抗自由基的攻击, 保护体内的酶蛋白不被氧化, 增强肝细胞膜对氧自由基的耐受性, 维持肝脏细胞的正常代谢, 恢复肝脏内各种酶的活性, 有效抑制脂肪肝的发生^[12]。甘草酸二铵的化学结构与醛固酮的类固醇环相似, 可阻碍可的松与醛固酮的灭活, 发挥类固醇样作用, 抑制花生四烯酸、前列腺素 E 等的分泌以及磷脂酶 A₂ 的活性, 减少氨基酸经环氧合酶和脂氧酶的代谢产物, 发挥抗炎、保护肝细胞膜、改善肝功能等作用, 促进肝细胞再

生,且无皮质激素的不良反应^[13]。本研究结果显示,非酒精性脂肪性肝病患者给予注射用还原型谷胱甘肽联合甘草酸二铵治疗后,患者的肝功能、血脂水平均有较大程度的改善,且疗效好于单用甘草酸二铵干预,具有较好的临床应用价值。

胰岛素抵抗会使大量脂肪沉积在人体肝脏内,在此基础上肝内的活性氮(ROS)生成增加,可损伤周围的组织细胞,导致DNA、脂质等发生氧化或再氧化,诱发和脂质过氧化和氧化应激,对肝细胞的结构和功能产生破坏,形成二次打击,导致非酒精性脂肪性肝病的发生^[14]。SOD是一种新型酶制剂,能有效清除体内氧的自由基和ROS,SOD含量变化被认为是衡量机体抗氧化能力的重要指标^[15]。GSH-Px是一种过氧化物酶,它能催化为氧化型谷胱甘肽,清除由活性氧和脂质过氧化物,促进H₂O₂分解,阻断脂质过氧化的链式反应,从而保护肝细胞膜结构和功能不再收到伤害^[16]。MDA能一定程度地反映脂肪肝患者体内的脂质过氧化程度,以及间接地体现肝细胞在脂质过氧化和氧化应激状态下的损伤情况^[17]。本研究结果表明,治疗后治疗组血清GSH-Px、SOD水平明显高于对照组,MDA水平明显低于对照组。还原型谷胱甘肽是谷胱甘肽的主要活性状态,能减少机体内的氧自由基产生,通过结合自由基加速自由基的排泄,除去氧化氢或其他过氧化物,发挥了抗氧化和改善肝脏酶活性等作用^[18]。甘草酸二铵能有效抑制体内氧自由基的产生以及脂质过氧化物的生成,通过抗氧化途径发挥保肝以及促进肝细胞再生的作用^[19]。本研究结果表明注射用还原型谷胱甘肽联合甘草酸二铵可有效改善非酒精性脂肪性肝病患者的氧化应激水平,且优于单用甘草酸二铵。

综上所述,注射用还原型谷胱甘肽联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效明显,抗氧化作用可能是其作用途径之一,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周宗涛,邓利明,胡丽君,等.非酒精性脂肪肝药物治疗靶点及药物研究进展[J].中国新药杂志,2020,29(12):1363-1374.
- [2] 刘伟,吴江平,袁平川,等.中药多糖对非酒精性脂肪性肝病改善作用及机制研究进展[J].中草药,2022,

- 53(23):7566-7574.
- [3] 翁国武,刘真义.还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱注射液治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效及机制[J].胃肠病学和肝病杂志,2016,25(10):1185-1188.
- [4] 张辉,张小节,陈娴,等.甘草酸二铵联合黄连素治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究[J].肝脏,2017,22(6):532-535.
- [5] 赵旭,刘寿荣,冯仙菊,等.从氧化应激谈白藜芦醇对高尿酸介导的非酒精性脂肪肝大鼠的影响[J].中华中医药学刊,2016,34(5):1193-1195.
- [6] 庞红全,王刚,杨帆,等.还原型谷胱甘肽联合自拟降脂方对酒精性脂肪肝患者血清酶及脂质过氧化水平的影响[J].解放军医药杂志,2016,28(7):78-81.
- [7] 颜殷红,雷晓毅,傅鹭华.甘草酸二铵肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌对NAFLD患者炎症指标和肝损伤的影响[J].中国现代应用药学,2018,35(11):1713-1718.
- [8] 范建高.中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].中国医学前沿杂志:电子版,2012,4(7):4-10.
- [9] 李军祥,陈治水,危北海.非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见[J].中国中西医结合杂志,2011,31(2):155-158.
- [10] 郭亮,汤其群.非酒精性脂肪肝病发病机制和治疗的研究进展[J].生命科学,2018,30(11):1165-1172.
- [11] 丁光伟,段淑芬,高春耕,等.更昔洛韦联合还原型谷胱甘肽对巨细胞病毒性肝炎患者肝功能及Th1/Th2平衡的影响[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(5):424-427.
- [12] 张遥,王婧,高珊珊.多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎随机对照试验[J].中国药业,2015,24(7):46-47.
- [13] 何剑,阳学风.甘草酸二铵肠溶胶囊联合硫普罗宁肠溶片治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(9):833-835.
- [14] 余利,冉莉,喻瑾,等.非酒精性脂肪性肝病患者血清维生素与抗氧化指标检测分析[J].重庆医学,2018,47(10):1347-1350.
- [15] Gao H T, Zeng Z G, Zhang H, et al. The glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide inhibits oxidative stress and inflammatory response in the liver of rats with diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(5): 694-702.
- [16] Goc Z, Szaroma W, Kapusta E, et al. Protective effects of melatonin on the activity of SOD, CAT, GSH-Px and GSH content in organs of mice after administration of SNP[J]. *Chin J Physiol*, 2017, 60(1): 1-10.
- [17] Zhao M G, Sheng X P, Huang Y P, et al. Triterpenic acids-enriched fraction from *Cyclocarya paliurus* attenuates non-alcoholic fatty liver disease via improving oxidative stress and mitochondrial dysfunction[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 104: 229-239.
- [18] Lin Y Z, Li Y Q, Hu X H, et al. The hepatoprotective role of reduced glutathione and its underlying mechanism in oxaliplatin-induced acute liver injury[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 2266-2272.
- [19] 王丽.甘草酸二铵、多烯磷脂酰胆碱对抗结核药物所致肝损伤的保护作用比较[J].海南医学院学报,2016,22(20):2490-2493.

[责任编辑 金玉洁]