

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.14.017

还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱对急性药物性肝损伤患者肝功能、肝纤维化指标及血清炎症因子的影响*

段昕好 吴 凯 朱超慧 翟俊山 张 林

(中国人民解放军总医院第八医学中心综合内科 北京 100091)

摘要 目的:探讨还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱对急性药物性肝损伤(ADILI)患者肝功能、肝纤维化指标及血清炎症因子的影响。**方法:**选择 2017 年 1 月~2019 年 3 月期间我院收治的 ADILI 患者 100 例,采用随机数字表法分为对照组和联合组,各 50 例。对照组给予多烯磷脂酰胆碱治疗,联合组给予还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱治疗,对比两组疗效、肝功能指标[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)和谷氨酰转肽酶(GGT)]、肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、III 型前胶原(PC-III)、IV 型胶原(IV-C)、透明质酸酶(HA)]、血清炎症因子[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-2(IL-2)]及不良反应。**结果:**对照组的总有效率为 76.00%(38/50),联合组的总有效率为 94.00%(47/50),联合组的总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗 4 周后,两组 ALT、AST、TBIL、GGT、LN、PC-III、IV-C、HA、IL-2、TNF- α 、IL-6 水平均较治疗前下降,且联合组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗期间不良反应发生率比较无明显差异($P>0.05$)。**结论:**在多烯磷脂酰胆碱基础上,联合还原型谷胱甘肽治疗 ADILI 患者,疗效较好,可改善肝功能和肝纤维化指标,减轻机体炎症反应,且安全可靠。

关键词:还原型谷胱甘肽;多烯磷脂酰胆碱;急性药物性肝损伤;肝功能;肝纤维化;炎症因子

中图分类号:R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)14-2679-04

Effects of Reduced Glutathione Combined with Polyene Phosphatidylcholine on Liver Function, Liver Fibrosis Indexes and Serum Inflammatory Factors in Patients with Acute Drug-induced Liver Injury*

DUAN Xin-yu, WU Kai, ZHU Chao-hui, ZHAI Jun-shan, ZHANG Lin

(Department of General Medicine, The Eighth Medical Center of Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing, 100091, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of reduced glutathione combined with polyene phosphatidylcholine on liver function, liver fibrosis indexes and serum inflammatory factors in patients with acute drug-induced liver injury (ADILI). **Methods:** 100 patients with ADILI who were admitted in our hospital from January 2017 to March 2019 were selected, they were divided into control group and combination group by random stratified sampling method, 50 cases in each group. The control group was treated with polyene phosphatidylcholine, the combination group was treated with reduced glutathione combined with polyene phosphatidylcholine, the curative effect, liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL) and glutamyltranspeptidase (GGT)], liver fibrosis indexes [laminin (LN), procollagen type III (PC-III), type IV collagen (IV-C), hyaluronidase (HA)], serum inflammatory factors [Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2)] and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the control group was 79.00% (38 / 50), the total effective rate of the combination group was 94.00% (47/50), the total effective rate of the combination group was higher than that of control group ($P<0.05$). 4 weeks after treatment, the levels of ALT, AST, TBIL, GGT, LN, PC-III, IV-C, HA, IL-2, TNF- α , IL-6 in the two groups were decreased compared with those of before treatment, and the combination group was lower than the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** On the basis of polyene phosphatidylcholine, combined with reduced glutathione treat patients with ADILI, the curative effect is good, which can improve liver function and indicators of liver fibrosis, reduce the body's inflammatory response, and it's safe and reliable.

Key words: Reduced glutathione; Polyene phosphatidylcholine; Acute drug-induced liver injury; Liver function; Liver fibrosis; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)14-2679-04

* 基金项目:北京市卫生科技发展专项基金项目(2017-1-033)

作者简介:段昕好(1985-),女,本科,主治医师,研究方向:消化系统疾病诊治,E-mail:doctor2008dd@163.com

(收稿日期:2021-01-20 接受日期:2021-02-13)

前言

患者在药物治疗过程中经常会出现转氨酶升高的现象,急性药物性肝损伤(ADILI)是指药物或其产生的副作用对服药者肝脏所造成的损伤^[1]。ADILI临床上可表现为各种急性慢性肝病,轻症者停药后可自行恢复,重症者可引起肾衰竭,危及生命、需积极治疗、抢救^[2,3]。我国在ADILI领域的研究相对匮乏,因此探寻新的ADILI治疗方式有利于我国在该领域向国际研究的步伐跟进^[4]。多烯磷脂酰胆碱^[5]、还原型谷胱甘肽^[6]均是临床治疗ADILI的常用药物,广泛应用于临床各种肝病的治疗。上述两种药物单独使用时均存在一定的局限性,鉴于此,本研究通过探讨还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱对ADILI患者肝功能、肝纤维化指标及血清炎症因子的影响,以期对临床治疗ADILI提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月~2019年3月期间我院收治的ADILI患者100例,采用随机数字法分为对照组和联合组,各50例。纳入标准:(1)均具有明确的对肝脏有损伤的药物服用史;(2)患者及其家属知情且签定同意书;(3)经肝炎病毒标志物检测呈阴性,且符合ADILI诊断标准者^[7]。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)既往肝胆疾病史、酒精滥用史;(3)心功能不全或精神病患者;(4)自身免疫性肝炎、胆管炎及胆道阻塞等;(5)对本研究用药存在禁忌症者。其中对照组男22例,女28例,年龄43~69岁,平均(59.46±4.31)岁;病程2~5d,平均(2.96±0.65)d;体质指数20~26 kg/m²,平均(23.19±0.97)kg/m²;药物损伤类型:抗结核药物11例,解热镇痛类药物8例,抗抑郁药物7例,抗肿瘤药物7例,降脂药物4例,抗癫痫药物6例,抗脑卒中药物5例,其他2例。联合组男19例,女31例,年龄41~72岁,平均(59.83±1.06)岁;病程2~6d,平均(2.91±0.58)d;体质指数21~25 kg/m²,平均(23.17±0.88)kg/m²;药物损伤类型:抗结核药物10例,解热镇痛类药物7例,抗抑郁药物8例,抗肿瘤药物8例,降脂药物5例,抗癫痫药物5例,抗脑卒中药物4例,其他3例。两组患者体质指数、男女比例、药物损伤类型、病程、年龄比较无明显差异($P>0.05$),均衡可比。本研究经我院医学

伦理委员会批准。

1.2 方法

对照组给予多烯磷脂酰胆碱[国药准字H20059010,规格:228 mg,赛诺菲(北京)制药有限公司]治疗,口服,600 mg/次,3次/d。联合组在对照组治疗方案的基础上给予还原型谷胱甘肽(国药准字H20183087,规格:0.6 g,福安药业集团湖北人民制药有限公司)静脉滴注,1200 mg/次,1次/d。两组均治疗4周。两组治疗期间禁食烟酒,禁刺激性食物,食物以低脂、低碳水化合物、果蔬等为主,坚持适量运动。

1.3 疗效判定

考察两组治疗4周后的临床总有效率。疗效判定依据如下:显效:临床症状消失,肝功能和肝纤维化指标恢复正常。有效:临床症状改善,肝功能和肝纤维化指标改善50%以上;无效:肝功能和肝纤维化指标改善不明显,临床症状无改善。总有效=显效+有效^[7]。

1.4 观察指标

(1)采集两组治疗前、治疗4周后的清晨空腹静脉血6 mL,分为2管,一管经AU2700全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司)检测肝功能指标血清谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)和谷氨酰转肽酶(GGT)以及肝纤维化指标:层粘连蛋白(LN)、III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(IV-C)、透明质酸酶(HA)水平。另一管室温下静置0.5 h,经离心半径11 cm,3300 r/min离心12 min,分离上清液待测。采用酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素-2(IL-2),严格遵守试剂盒(江苏硕世生物科技股份有限公司)说明书进行操作。(2)评价两组用药安全性。

1.5 统计学方法

采用SPSS25.0进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)的形式表示,行t检验。计数资料以[n(%)]的形式表示,行卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组总有效率比较

联合组的总有效率为94.00%(47/50),高于对照组的76.00%(38/50)($P<0.05$),详见表1。

表1 两组总有效率比较【例(%)】

Table 1 Comparison of total effective rate between two groups [n(%)]

Groups	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=50)	11(22.00)	27(54.00)	12(24.00)	38(76.00)
Combination group(n=50)	16(32.00)	31(62.00)	3(6.00)	47(94.00)
χ^2				6.353
P				0.012

2.2 两组肝功能指标比较

两组治疗前ALT、AST、TBIL、GGT对比无明显差异($P>0.05$),治疗4周后,两组ALT、AST、TBIL、GGT均较治疗前下降,且联合组低于对照组($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组肝功能纤维指标比较

治疗前,两组LN、PC-III、IV-C、HA组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗4周后,两组LN、PC-III、IV-C、HA均较治疗前下降,且联合组低于对照组($P<0.05$),详见表3。

表 2 两组肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of liver function indexes between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μ mol/L)		GGT(U/L)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group (n=50)	126.68 $\pm$ 13.09	83.27 $\pm$ 11.86*	118.16 $\pm$ 15.74	83.44 $\pm$ 12.97*	85.97 $\pm$ 8.34	67.43 $\pm$ 9.81*	131.24 $\pm$ 18.27	73.72 $\pm$ 10.81*
Combination group(n=50)	126.15 $\pm$ 15.98	61.47 $\pm$ 10.45*	118.99 $\pm$ 16.59	64.72 $\pm$ 10.63*	85.26 $\pm$ 7.23	48.45 $\pm$ 8.47*	130.17 $\pm$ 19.14	51.39 $\pm$ 12.92*
t	0.181	9.752	0.257	7.893	0.455	10.355	0.286	9.373
P	0.856	0.000	0.798	0.000	0.650	0.000	0.776	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.表 3 两组肝功能纤维指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of liver fibrosis indexes between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	LN(mg/L)		PC-III(μ g/L)		IV-C(μ g/L)		HA(mg/L)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group (n=50)	181.12 $\pm$ 29.32	147.72 $\pm$ 26.34*	176.01 $\pm$ 22.18	132.94 $\pm$ 20.87*	225.91 $\pm$ 21.08	178.75 $\pm$ 26.52*	261.36 $\pm$ 28.06	186.42 $\pm$ 23.47*
Combination group(n=50)	180.86 $\pm$ 40.79	109.54 $\pm$ 25.87*	175.81 $\pm$ 24.05	88.24 $\pm$ 25.64*	225.13 $\pm$ 23.91	142.03 $\pm$ 23.54*	260.87 $\pm$ 26.37	137.38 $\pm$ 22.45*
t	0.037	7.312	0.043	9.561	0.173	7.322	0.090	10.677
P	0.971	0.000	0.966	0.000	0.863	0.000	0.928	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组炎症因子指标比较

治疗前, 两组 IL-2、TNF- α 、IL-6 组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗 4 周后, 两组 IL-2、TNF- α 、IL-6 均较治疗前下降, 且联合组较对照组低($P<0.05$), 详见表 4。表 4 两组炎症因子指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of inflammatory factors between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	IL-2(ng/L)		TNF- α (ng/L)		IL-6(pg/mL)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group (n=50)	56.22 $\pm$ 7.04	44.82 $\pm$ 6.15*	64.58 $\pm$ 7.91	43.01 $\pm$ 6.59*	21.08 $\pm$ 2.93	16.94 $\pm$ 2.81*
Combination group (n=50)	56.13 $\pm$ 8.15	27.09 $\pm$ 4.17*	64.17 $\pm$ 8.73	24.63 $\pm$ 5.42*	21.14 $\pm$ 3.84	11.32 $\pm$ 2.75*
t	0.059	16.872	0.246	15.332	0.088	10.107
P	0.953	0.000	0.806	0.000	0.930	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.5 两组用药安全性

治疗期间对照组出现 2 例腹泻、1 例恶心呕吐, 不良反应发生率为 6.00%(3/50); 联合组治疗期间出现 2 例水样便、2 例腹胀干呕、1 例皮疹, 不良反应发生率为 10.00%(5/50); 两组不良反应比较无明显差异($\chi^2=0.543$, $P=0.461$)。

3 讨论

肝脏是药物代谢产生相互作用的主要场所, 经过肝内水解、氧化等过程后, 仍有不少残留于肝脏内的药物处于较高的水平^[8]。频繁使用同类药物后, 肝脏内残留的药物可导致肝脏发

生特异性免疫应答、炎症反应, 使肝内单核细胞释放大量 IL-4、TNF- α 、IL-6 等炎症因子^[9-11], 还可影响细胞代谢的重要环节, 或产生过敏反应造成肝细胞被杀伤, 导致肝功能损伤。而肝脏的病理状态又可影响药物在体内的代谢过程, 并影响治疗效果和不良反应。近年来, 随着药物种类的不断增加, 患者疾病的复杂性加强, 致使 ADILI 的发生率亦相应增加^[12-14]。ADILI 在临床上分为固有型和特异质型, 其中固有型是指药物性肝损伤与药物的剂量相关, 可预测性强; 而特异质型 ADILI 是指发生肝损伤的原因不明, 可能机制为肝细胞中特异蛋白质与药物半抗原共同形成抗原, 由此激发免疫反应, 进而引起肝损伤, 具有不可预

测性,且与药物剂量无关^[15-17]。现临床针对 ADILI 的治疗重点在于首先停止肝损伤药物的使用,尽早加大退黄保肝药物的使用力度,并辅以合理的支持治疗^[18]。

多烯磷脂酰胆碱的分子结构与人体内源性磷脂一致,缺乏磷脂易引起肝损伤,多烯磷脂酰胆碱可与肝细胞膜及细胞器膜相结合,从而修补损坏的肝细胞膜,以此增强细胞膜稳定性,维持正常的代谢活动,使肝功能和酶活力恢复正常^[19,20]。同时多烯磷脂酰胆碱还可调节肝脏的能量平衡,促进肝组织再生,发挥保肝作用^[21]。还原型谷胱甘肽是一种含有巯基的三肽类化合物,主要由半胱氨酸、谷氨酸及甘氨酸组成^[22]。既往研究结果显示^[23],还原型谷胱甘肽广泛分布于人体各个组织器官内,其中以肝脏内的浓度最高,主要参与体内氧化还原过程,维持细胞的正常生理功能,具有抗氧化、恢复肝酶活性、保护肝细胞膜和促进胆红素代谢等作用。当人体肝脏受损时,机体为了进行肝细胞的自我修复会代偿性地消耗大量还原型谷胱甘肽,还原型谷胱甘肽的急剧下降又可进一步加重肝细胞变性与坏死^[24]。此时,外源性还原型谷胱甘肽的补充可使细胞内缺失的还原型谷胱甘肽得到迅速补充,帮助受损肝细胞修复。我们尝试将两种保肝药物联合应用,观察其治疗结果可知,相比于单用多烯磷脂酰胆碱治疗,还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱治疗,在改善肝功能、肝纤维化指标、炎症反应等方面效果显著,疗效肯定。这可能与还原型谷胱甘肽具有以下功效有关:还原型谷胱甘肽可对较多种类的炎性因子产生抑制作用,从而降低炎症反应程度,避免肝细胞损伤;还原型谷胱甘肽能利用谷氨酰胺循环维持肝脏的蛋氨酸含量,促进胆酸代谢,维持肝脏正常的代谢活动,保护细胞膜,促进肝功能恢复正常;还原型谷胱甘肽可参与人体的氧化还原、抵抗氧化剂对巯基的破坏,活化巯基酶,当发生 ADILI 时,由于内毒素血症等原因破坏肝细胞,补充外源性谷胱甘肽可以预防、减轻和中止组织细胞的损伤,改善患者细胞与全身的机能以及健康状况。另外,两组不良反应发生率对比无差异,说明联合用药患者耐受性较好。

综上所述,在多烯磷脂酰胆碱基础上,联合还原型谷胱甘肽治疗 ADILI 患者,疗效较好,可改善肝功能和肝纤维化指标,减轻机体炎症反应,且用药安全性好。

参考文献(References)

- [1] 张晓倩,杨慧,孟蝶,等.急性药物性肝损伤患者血清中核因子 E2 相关因子 2 和血红素加氧酶-1 的含量及临床意义[J].胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(5): 571-575
- [2] Kleiner DE. Recent Advances in the Histopathology of Drug-Induced Liver Injury[J]. Surg Pathol Clin, 2018, 11(2): 297-311
- [3] Kakisaka K, Suzuki Y, Jinnouchi Y, et al. Unfavorable prognosis of patients with acute liverinjury due to drug-induced liver injury and acuteexacerbation of hepatitis B virus infection[J]. Hepatol Res, 2019, 49(11): 1286-1293
- [4] 陈成伟. 药物性肝损伤的研究进展及我国存在的问题[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1147-1151
- [5] 魏明禄, 刘建民, 陈南清, 等. 滋肾益肝方联合多烯磷脂酰胆碱治疗抗结核药物所致急性肝损伤的有效性性与安全性研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 45-48
- [6] 王宗源. 急性药物性肝损伤应用腺苷蛋氨酸与还原型谷胱甘肽联合治疗的临床效果研究[J]. 中国医学创新, 2018, 15(6): 57-60
- [7] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820
- [8] Palmer M, Regev A, Lindor K, et al. Consensus guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury occurring during clinical trials in adults with chronic cholestatic liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(1): 90-109
- [9] Njoku DB, Li Z, Washington ND, et al. Suppressive and pro-inflammatory roles for IL-4 in the pathogenesis of experimental drug-induced liver injury[J]. Eur J Immunol, 2009, 39(6): 1652-1663
- [10] Zou W, Beggs KM, Sparkenbaugh EM, et al. Sulindac metabolism and synergy with tumor necrosis factor-alpha in a drug-inflammation interaction model of idiosyncratic liver injury [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2009, 331(1): 114-121
- [11] 焦红军, 张明亮, 李伟霞, 等. IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 基因多态性与药物性肝损伤相关性的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(13): 1462-1466, 1470
- [12] Wang Y, Wang Z, Gao M, et al. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liverinjury: A phase II trial[J]. Liver Int, 2019, 39(11): 2102-2111
- [13] 姚云洁, 郭晓东, 张瑞凤, 等. 急性药物性肝损伤 65 例临床分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(19): 3692-3695
- [14] Tian X, Yan F, Zheng J, et al. Endoplasmic Reticulum Targeting Ratiometric Fluorescent Probe for Carboxylesterase 2 Detection in Drug-Induced Acute Liver Injury [J]. Anal Chem, 2019, 91 (24): 15840-15845
- [15] 石鑫, 刘维丽, 高欣欣, 等. 熊去氧胆酸联合门冬氨酸鸟氨酸注射液治疗抗肿瘤药所致急性药物性肝损伤的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1029-1031, 1038
- [16] Riebenschahm C, Ka D, Sow A, et al. A closer look at the spectrum of drug-induced liverinjury in sub-Saharan Africa [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019, 12(9): 875-883
- [17] Wang H, Zhang R, Zhu Y, et al. Microsomal prostaglandin E synthase 2 deficiency is resistant to acetaminophen-induced liver injury[J]. Arch Toxicol, 2019, 93(10): 2863-2878
- [18] 李荣霞, 陈真英, 刘翔, 等. 四逆汤加味联合异甘草酸镁治疗急性药物性肝损伤疗效及对氧化应激、体液免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(36): 4007-4011
- [19] 罗志平, 刘涛, 石珍珍, 等. 化癥利胆汤联合多烯磷脂酰胆碱对妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇肝功能及妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(10): 1329-1333
- [20] 王舒, 林森, 杨韵秋, 等. 一贯煎联合多烯磷脂酰胆碱治疗抗结核药物所致肝损伤疗效研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(3): 328-330
- [21] 袁桂才, 陈爱珍, 王伟新, 等. 地塞米松联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸和多烯磷脂酰胆碱治疗淤胆性肝炎的疗效及其影响因素[J]. 广东医学, 2020, 41(8): 813-817
- [22] Chatterjee A. Reduced glutathione: a radioprotector or a modulator of DNA-repair activity?[J]. Nutrients, 2013, 5(2): 525-542
- [23] 葛炜炜, 吴育, 刘兆国. 还原型谷胱甘肽片改善酒精性肝损伤的作用及机制研究[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(3): 165-169
- [24] 郝云龙, 闻勤生. 还原型谷胱甘肽对肝缺血再灌注损伤细胞凋亡的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(17): 2101-2102, 2162