

# 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽治疗老年药物性肝损伤的效果观察

周小平, 周新明

作者单位: 511600 广东, 佛冈县中医院内科

作者简介: 周小平(1970-), 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 消化内科疾病的诊治。E-mail: zxp666999@163.com

**【摘要】** 目的 观察异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽治疗老年药物性肝损伤的疗效。方法 选择66例老年药物性肝损伤患者随机分为两组, 每组33例, 对照组给予异甘草酸镁100 mg, 治疗组给予异甘草酸镁100 mg + 还原型谷胱甘肽1.2 g, 两组均加入5%葡萄糖100 ml(或0.9%生理盐水100 ml)静脉滴注, 1次/d, 连用15 d。观察比较两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)等指标治疗前后的变化情况。结果 治疗组较对照组在恢复肝脏功能方面疗效较好, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽治疗老年药物性肝损伤疗效较好。

**【关键词】** 异甘草酸镁; 还原型谷胱甘肽; 老年人; 药物性肝损伤

**【中图分类号】** R 575 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2016)01-0036-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.01.12

**Clinical study of isoglycyrrhizinate magnesium combined with reduced glutathione on drug-induced liver injury in elderly patients** ZHOU Xiao-ping, ZHOU Xin-ming. Department of Internal Medicine, Fogang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong 511600, China

**【Abstract】** **Objective** To study the effect of isoglycyrrhizinate magnesium combined with reduced glutathione on drug-induced liver injury in elderly patients. **Methods** Sixty-six elderly patients with drug-induced liver injury were randomly divided into two groups, with 33 cases in each group. The control group was given isoglycyrrhizinate magnesium 100 mg and the treatment group was given isoglycyrrhizinate magnesium 100 mg + reduced glutathione 1.2 g, 5% GS 100 ml (or 0.9% NS 100 ml) for intravenous drip, qd  $\times$  15 days. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL),  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) were detected. **Results** The treatment group was more effective in restoring liver function than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Isoglycyrrhizinate magnesium combined with reduced glutathione is effective in the treatment of drug-induced liver injury in elderly patients.

**【Key words】** Isoglycyrrhizinate magnesium; Reduced glutathione; Elderly patients; Drug-induced liver injury

老年药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指老年人在使用单种或多种药物进行治疗时, 因药物本身或其代谢产物对机体肝脏功能产生的损伤<sup>[1]</sup>。老年人随年龄增长机体功能不断退化, DILI 的发病率有增加趋势<sup>[2]</sup>。笔者于 2013-01 ~ 2014-12 采用异甘草酸镁 (MgIG) 联合还原型谷胱甘肽 (GSH) 治疗老年 DILI 33 例, 并与单用 MgIG 的 33 例进行比较, 现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013-01 ~ 2014-12 我院因 DILI 住院的老年患者 66 例, 其中男 39 例, 女 27 例, 年龄 60 ~ 98 (72  $\pm$  8) 岁。全部病例入院前均有明确的服用损肝药物史 (损肝药物包括中药 28 例, 抗生素 17 例, 心血管药 10 例, 解热镇痛药 6 例, 抗甲状腺药 3 例, 消化系统药 2 例, 均按药物说明书常规用量, 出现肝损伤时用药时间 2 ~ 10 d), 且排除由其

他各种原因引起的肝损伤,符合 DILI 的诊断<sup>[3]</sup>。66 例老年 DILI 患者采用简单随机法(由住院号尾数的单双号分组 + 计算机随机辅助平衡法)分为治疗组

和对照组各 33 例。两组患者在性别、年龄、症状及肝功能指标方面比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [ $n, (\bar{x} \pm s)$ ]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	症状			肝功能指标				
		男	女		乏力	厌食	黄疸	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(mmol/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)
治疗组	33	20	13	73.2 ± 7.6	5	4	8	405 ± 102	356 ± 112	135.8 ± 18.6	237 ± 32	685 ± 123
对照组	33	19	14	71.6 ± 8.5	6	5	9	398 ± 105	364 ± 99	140.2 ± 19.2	243 ± 69	678 ± 135
$t/\chi^2$	-	0.06		0.81	0.11	0.13	0.08	0.27	0.31	0.95	0.68	0.22
$P$	-	0.80		0.42	0.74	0.72	1.00	0.78	0.76	0.35	0.50	0.83

**1.2 诊断标准** 所有病例的诊断参照 2007 年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)》的诊断标准<sup>[4]</sup>。

**1.3 治疗方法** 所有病例入院后立即停用所有损肝药物,包括护肝、降酶、退黄、对症支持等。(1)一般治疗:两组均予卧床休息、清淡饮食、联苯双酯滴丸 9 mg Tid、门冬氨酸钾镁注射液 20 ml + 5% 葡萄糖(糖尿病患者加入 0.9% 生理盐水)250 ml 静滴;(2)治疗组:给予 MgIG(江苏正大天晴药业股份有限公司生产,国药准字 H20051942)100 mg + GSH(云南昆明积大制药股份有限公司生产,国药准字 H20030426)1.2 g;(3)对照组:给予 MgIG 100 mg。两组均加入 5% 葡萄糖 100 ml 静脉滴注(糖尿病患者加入 0.9% 生理盐水 100 ml),30 gtt/min,1 次/d,连用 15 d。

**1.4 观察指标** 于治疗后第 5、10 及 15 天早晨抽取空腹血检验,观察丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)等指标情况(采

用奥林巴斯 Au400 自动生化仪测定,ALT、AST、GGT、ALP 均采用速率法测定,TBIL 采用钒酸盐法测定)。

**1.5 统计学方法** 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组治疗前的基线资料比较采用成组  $t$  检验,两组不同时点计量资料比较采用重复测量设计两因素多水平方差分析,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1** 两组治疗前后肝功能各项指标变化情况比较 通过重复测量两组不同时点的数据进行两因素多水平方差分析,两组患者经治疗后组内各项指标不同时点与治疗前比较,平均数值均明显下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组间同一时点各指标的平均数值在每次治疗后较前一次均有下降,但治疗后两组间同一时点的 ALT、AST 平均数值通过分析对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );其余各指标两组间同一时点的平均数值在每次治疗后比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后肝功能各项指标变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(mmol/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)
治疗组	33	治疗前	405 ± 102	356 ± 112	135.8 ± 18.6	237 ± 32	685 ± 123
		治疗后第 5 天	285 ± 96 <sup>#</sup>	231 ± 76 <sup>#</sup>	82.5 ± 14.6 <sup>**</sup>	173 ± 31 <sup>**</sup>	439 ± 89 <sup>**</sup>
		治疗后第 10 天	195 ± 41 <sup>#</sup>	178 ± 30 <sup>#</sup>	56.5 ± 13.2 <sup>**</sup>	139 ± 25 <sup>**</sup>	305 ± 65 <sup>**</sup>
		治疗后第 15 天	37 ± 13 <sup>#</sup>	109 ± 23 <sup>#</sup>	21.8 ± 11.2 <sup>**</sup>	68 ± 14 <sup>**</sup>	213 ± 32 <sup>**</sup>
对照组	33	治疗前	398 ± 105	364 ± 99	140.2 ± 19.2	243 ± 69	678 ± 135
		治疗后第 5 天	302 ± 89 <sup>#</sup>	245 ± 81 <sup>#</sup>	92.6 ± 17.5 <sup>#</sup>	191 ± 36 <sup>#</sup>	486 ± 93 <sup>#</sup>
		治疗后第 10 天	204 ± 49 <sup>#</sup>	189 ± 38 <sup>#</sup>	68.1 ± 15.4 <sup>#</sup>	158 ± 31 <sup>#</sup>	398 ± 67 <sup>#</sup>
		治疗后第 15 天	46 ± 25 <sup>#</sup>	118 ± 26 <sup>#</sup>	51.5 ± 14.9 <sup>#</sup>	103 ± 21 <sup>#</sup>	324 ± 56 <sup>#</sup>
$F_{组间}$			1.066	1.031	4.780	4.721	4.635
$F_{时间}$			1.121	2.150	12.416	10.814	12.831
$F_{时间 \times 组间}$			1.159	1.536	6.234	7.361	10.235
$P_{组间}$			0.355	0.361	0.011	0.011	0.012
$P_{时间}$			0.337	0.122	0.000	0.000	0.000
$P_{时间 \times 组间}$			0.358	0.229	0.005	0.002	0.000

注:组内与治疗前比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;组间同一时点比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$

**2.2 两组治疗后不良反应情况** 在治疗过程中,治疗组出现皮疹 2 例,呕吐 1 例;对照组出现呕吐 1 例,皮疹 1 例。

### 3 讨论

**3.1** 随着治疗药物的种类及品种的不断增多,药物对肝脏的损害呈现上升趋势,如今 DILI 已是临床的常见病。DILI 可分为固有型和特异质型<sup>[5]</sup>,固有型 DILI 是指药物引起的肝损伤与药物剂量有关,具有可预测性的特点。目前认为多数 DILI 为特异质型 DILI,由于其原因不明,常难于预测,其发生可能与机体的代谢异常和免疫特异性及遗传等因素有关。根据病理损伤和临床表现一般分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型及混合型 3 种。DILI 的临床表现通常以乏力、厌食、黄疸等为主。病情较轻者停药后数周可恢复正常,病情严重者可发生急性肝功能衰竭(ALF)。在美国 DILI 现已成为 ALF 的第一大病因<sup>[6]</sup>。严重者病情呈进行性加重很快导致死亡。60 岁以上的老年人因机体多器官功能退化及伴有多种基础性疾病,需长期使用多种药物治疗(本研究的患者最少服药种类为 2 种,最多者为 10 种),故 DILI 的发病率更高,其发病率已占老年性肝病的 20%<sup>[7]</sup>。本研究中患者的乏力、厌食、黄疸等症状比例较低,而无症状患者多见,可能与老年患者机体功能退化,全身反应迟钝以及伴随其他系统疾病,症状被掩盖而表现不出有关<sup>[8]</sup>。

**3.2** 笔者在本研究中使用的 MgIG 及 GSH 均为临床常用的保肝药物,其中 MgIG 是由我国自主研发生产的第四代甘草酸制剂,其有效成分为 18 $\alpha$ -甘草酸异构体,具有抗生物氧化、保护肝细胞膜及改善肝功能作用<sup>[9]</sup>。陈尉华等<sup>[10]</sup>研究表明 MgIG 在一定的剂量范围内作用于肝细胞,可产生明显的促增殖及抗氧化作用,从而改善肝功能。夏国栋等<sup>[11]</sup>研究表明 MgIG 具有免疫调节与抑制炎症反应作用,国内外其他研究证明 MgIG 还具有保护肝细胞内线粒体、降酶、抗自由基等作用。目前 MgIG 已广泛用于 DILI 的治疗。

**3.3** 本研究中的另一种药物 GSH 主要作用有抗炎反应,能减轻全身炎性反应对肝细胞的损伤;减轻肝组织的过氧化损伤;促进肝脏的分泌、合成、代谢功能,使肝功能得到恢复;提高肝脏一氧化氮(NO)水平,改善肝脏微循环,有利于肝脏的解毒作用。由于老年人机体功能的退化,内源性 GSH 的水平不高,在发生 DILI 时因炎症反应及过氧化损伤等原因损伤肝细胞,使 GSH 更为缺乏,从而加重肝功能的

损伤,进而使全身器官功能受损,使病情呈进行性加重。此时如积极补充外源性 GSH 可减轻和中止肝细胞及全身细胞的损伤,本研究中的治疗组采用静脉滴注 GSH 的方法能快速提高血浆和肝脏 GSH 水平含量,使机体的肝细胞得以保护,因而能够较快改善肝脏功能。

**3.4** 本研究中治疗组与对照组在治疗后组内各项指标的不同时点与治疗前比较,各项指标的平均数值均有明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明两组的治疗均明显有效;但两组间的同一时点 ALT、AST 平均数值通过重复测量数据两因素多水平方差分析显示,两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),可能与 GSH 降低老年人转移酶效果不显著或与 MgIG 合用后其降低转移酶作用表现不明显有关。在降低 TBIL、GGT、ALP 的平均数值方面,两组间比较显示治疗组较对照组更有效,两组间各项平均数值在治疗后同一时点比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明 GSH 在改善老年人胆酸代谢、利胆方面疗效较好,对胆汁淤积型及混合型 DILI 较单用 MgIG 更有效。

总之,因老年 DILI 原因至今仍不完全清楚,在治疗中还有许多问题需要解决。本研究提示,老年 DILI 的临床表现不典型,在诊疗过程中要加强监护<sup>[12]</sup>,特别注意检查肝脏功能,如诊断明确,应及时停用所有损肝药物,并行保肝对症治疗。本研究示 MgIG 联合 GSH 治疗老年 DILI 疗效较单用 MgIG 好,副作用较小。

### 参考文献

- 1 邵颖,李灼霞,谭漫红,等. 168 例药物性肝损伤的临床特点分析[J]. 临床消化病杂志, 2010, 22(4): 195 - 197.
- 2 Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury[J]. Hepatology, 2010, 52(2): 748 - 761.
- 3 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 第 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2093 - 2096.
- 4 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.
- 5 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950 - 966.
- 6 于乐成, 陈成伟. ACG 特异质药物性肝损伤临床诊治指南解读[J]. 肝脏, 2014, 19(8): 570 - 574.
- 7 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 416 - 418.
- 8 王悦之, 张玉. 2006 - 2011 年国内老年药物性肝损伤的临床特点[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(5): 473 - 476.

- 9 金雯彦,于 锋. 异甘草酸镁防治药物性肝损伤的药理及临床研究进展[J]. 药学进展,2013,37(4):161-166.
- 10 陈尉华,徐中南,陆伦根,等. 异甘草酸镁对培养肝细胞增殖影响的实验研究[J]. 肝脏,2006,11(1):15-17.
- 11 夏国栋,杨 莉,吕沐瀚,等. 异甘草酸镁对梗阻性黄疸肝损伤的保护机制研究[J]. 中国现代医学杂志,2012,22(2):39-42.
- 12 杨天燕,李 梅,王 劲,等. 药品不良反应 1393 例报告分析[J]. 中国临床新医学,2011,4(12):1136-1139.
- [收稿日期 2015-03-10][本文编辑 韦 颖]

## 临床研究·论著

## 药物性肝损伤 98 例临床分析

廖树兰, 梁列新

作者单位: 545006 柳州,广西科技大学第二附属医院内二科(廖树兰); 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院消化内科(梁列新)

作者简介: 廖树兰(1983-),女,大学本科,学士学位,主治医师,研究方向:消化系统疾病的诊治。E-mail:liaoshulan4604@163.com

通讯作者: 梁列新(1961-),医学博士,主任医师,研究方向:消化系统疾病的诊治。E-mail:mdlianglx@126.com

**【摘要】** 目的 通过分析药物性肝损伤(DILI)的临床特点,以提高对药物性肝损伤的认识及重视。方法 连续收集 98 例药物性肝损伤患者,根据服药史、临床表现、肝功能、血清肝炎病毒标志物、B 超及停用已知或可疑药物后疾病的转归特点等指标进行分析。结果 药物性肝损伤无明显性别差异,年龄以 40 岁以上者多见,占 75.51%。导致药物性肝损伤前三位药物依次为中草药(41.84%)、解热镇痛消炎药(14.29%)、抗生素(11.22%)。肝功能检测几乎都有转氨酶升高,以谷丙转氨酶(ALT)升高为主(92.86%),ALT $\geq$ 500 U/L 者占 59.18%。胆红素升高占 85.71%,以直接胆红素升高为主(64.29%)。发生药物性肝损伤的时间因药物种类不同而异,最快发生在用药后 5 d,最慢发生在用药后 10 月余,多发生在 3 个月内。药物性肝损伤预后良好,无死亡病例,及时停药为治疗的关键。结论 药物性肝损伤的临床表现无特异性,以肝细胞损伤及胆汁淤积为主要表现,详细询问用药史至为重要,单纯药物性肝损伤预后良好。

**【关键词】** 药物性肝损伤; 临床分析; 预后**【中图分类号】** R 575 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2016)01-0039-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.01.13

**Clinical analysis on 98 cases of drug induced liver injury** LIAO Shu-lan, LIANG Lie-xin. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical characteristics of drug-induced liver injury (DILI) and to deepen the understanding and recognition of DILI. **Methods** A total of 98 patients with DILI were collected consecutively. The prognosis was analyzed after withdrawing known or suspected drugs according to the patients' history of taking medicine, clinical situation, liver function, serum hepatitis virus markers and B ultrasound. **Results** In these patients, DILI had no significant differences in gender. The patients over 40 years old were more common, accounting for 75.51%; The mainly responsible drugs are Chinese traditional medicine(41.84%), antipyretic analgesic anti-inflammatory drugs(14.29%) and antibiotics(11.22%). Liver function tests showed elevated transaminase, with high level of ALT(92.86%), of which 59.18% was more than 500 U/L; Elevated bilirubin accounted for 85.71%, of which 64.29% was direct bilirubin; The lasting time of drug-induced liver injury varied with different types of drugs. The fastest one occurred 5 days after the treatment and the slowest one occurred 10 months after the treatment, with an average being 3 months. The prognosis of drug-induced liver injury was good, without dead cases. **Conclusion** Clinical features of drug-induced liver injury are not specific, with hepatic cell injury and cholestasis in bile as the main manifestations. It is important to inquire the history of using drugs in detail and withdraw the related medication timely. The prognosis of drug-induced liver injury is good.

**【Key words】** Drug induced liver injury(DILI); Clinical analysis; Prognosis