

- sis by PCR: Impact of Sample Preparation and DNA Extraction [J]. Journal of Clinical Microbiology, 2003, 41: 2323- 2329.
- [7] 李国利, 赵铭, 王巍, 夏懿, 沈建伟, 夏湘萱, 庄玉辉, 常京元. 荧光探针杂交技术检测临床标本内结核分枝杆菌的价值[J]. 中国防痨杂志, 2003, 25(2): 65- 67.
- [8] 邓君, 饶绍琴, 洪华, 传良敏, 唐旭, 杨明清. 荧光定量 PCR 分析法在结核病诊断中应用[J]. 四川医学, 2004, 25(1): 106- 107.
- [9] Thierry D, Cave MD, Eisenach KD, Crawford JT, Bates JH, Gicquel B, Guesdon JL. IS6110, an IS like element of *Mycobac-*

- terium tuberculosis* complex [J]. Nucleic acids research, 1990, 18(1): 188- 190.
- [10] Skuce RA, Brittain D, Hughes MS, Beck LA, Neill SD. Genomic fingerprinting of *Mycobacterium bovis* from cattle by restriction fragment length polymorphism analysis [J]. Journal of Clinical Microbiology, 1994, 32(10): 2387- 2392.

(收稿日期: 2010- 08- 30)

(本文编辑: 范永德)

• 经验介绍 •

不同剂量还原性谷胱甘肽治疗抗结核药物致药物性肝炎的临床观察

李文勇¹ 庄伟华² 钱宜丹¹ 王淑萍¹ 陈长寅¹

(1. 宜昌市第三人民医院 宜昌 443000; 2. 宜昌市中心人民医院 宜昌 443000)

抗结核药如利福平, 异烟肼对肝脏有不同程度毒性, 在抗结核治疗过程中, 统计表明中度转氨酶升高的比例为 15.0% ~ 30.0%^[1], 抗结核药物所致的肝炎常导致肺结核患者化疗方案中断或更改, 因此如何快速解除或减轻结核药物性肝炎, 使患者治疗顺利进行, 是临床急需解决的问题。我们在临床中采用大剂量还原性谷胱甘肽(GSH)治疗抗结核药物致药物性肝炎取得了良好的疗效, 报道如下:

1 资料和方法

1.1 病例选择 在 2003 年 6 月—2009 年 1 月我院住院的 120 例诊断为因抗结核药物(利福平, 异烟肼)引起的中重度药物性肝损害患者, 其中男 78 例, 女 42 例, 年龄 18~ 66 岁, 平均(43.64±10.12)岁, 其中肝细胞损伤型 88 例, 肝内胆汁淤积型 24 例, 混合型 8 例。均为中重度药物性肝损害, 均排除合并病毒性肝炎(甲, 乙, 丙, 戊, 人类疱疹病毒及巨细胞病毒), 酒精性肝病, 糖尿病, 艾滋病等。肝损伤是在缺乏组织学检查依据的情况下, 谷丙转氨酶(ALT)或结合胆红素升高达正常上限 2 倍以上(ALT ≥ 2N), 碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TBIL)联合升高, 且其中之一升高达正常上限 2 倍以上。

1.2 治疗方法 将 120 例患者采用随机区组设计分为大剂量组, 常规剂量组对照组 3 组各 40 例, 3

组患者均停用抗结核药常规用甘草酸二铵 30ml+ 维生素 C 2 g+ 门冬酸钾镁 20 ml+ 5% 葡萄糖注射液 250 ml 静脉滴注治疗 1/d, 大剂量组再加用 GSH 1.8 g+ 5% 葡萄糖液 250 ml 静脉滴注 1/d。常规剂量组再加用 GSH 1.2 g+ 5% 葡萄糖液 250 ml 静脉滴注 1/d, 疗程 1 个月, 治疗过程中, 监测 ALT, 谷草转氨酶(AST), TBIL, 观察症状缓解情况及不良反应等。

1.3 疗效评价 显效: 临床症状消失, 肝功能基本正常; 有效: 症状减轻, 肝功能轻度异常; 无效: 疗程结束临床症状无改善, 肝功能异常。将显效加有效除总例数算有效率。

1.4 安全性评价 对实验过程中出现的不良反应、肝功能异常与临床药物之间的关系作出评价, 并计算不良反应发生率。

1.5 统计学处理 分析采用 χ^2 检验和 t 检验。

2 结果

2.1 生化学结果 3 组患者在疗程前后比较血 ALT(t 值分别为 21.97, 23.06, 17.00, P 均 < 0.05), AST(t 值为 21.85, 18.19, 15.02 P 均 < 0.05), TBIL(t 值为 7.11, 5.74, 4.25 P 均 < 0.05)均有不同程度的改善, 但大剂量组组患者血 ALT, AST, TBIL 下降的幅度明显优于常规剂量组及对照组(P 均 < 0.01)见表 1。

表 1 3 组患者治疗前后 ALT, AST, TBIL 变化情况

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL (μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大剂量组	40	606 31±153 24	70. 22±18. 54 ^a	521. 25±135 32	46 66±23 71 ^a	188 54±125 47	45 32±22 46 ^a
常规组	40	588 24±118 66	136 64±35 44	516 64±137 82	102 54±41 31	194 70±131 26	73 13±26 65
对照组	40	595 33±126 58	196 57±77 32	538 33±143 27	186 65±37 36	179 66±116 81	99 75±22 44

a) 大剂量组与常规组比较 t 值分别为 2 23, 7. 42, 5. 05, P 均 < 0. 05 与对照组比较 t 值分别为 10. 05, 20. 01, 10. 84 P 均 < 0. 05

表 2 3 组患者 4 周后疗效比较(例, %)

组别	例数	显效(%)	有效(%)	无效(%)	总有效率(%)
大剂量组	40	33(82. 5)	5(12. 5)	2(5. 0)	95. 0
常规组	40	27(67. 5)	5(12. 5)	8(20. 0)	80. 0
对照组	40	22(55. 0)	8(20. 0)	10(25. 0)	75. 0

a) 大剂量组与常规组 $\chi^2=4. 14$ $P<0. 05$, 与对照组 $\chi^2=6. 27$ $P<0. 05$

2.2 临床疗效 疗程结束后大剂量组的临床疗效与常规剂量组及对照组临床疗效比较(表 2), 总疗效差异有统计学意义(χ^2 值分别为 2. 22 和 6. 27 $P<0. 05$), 常规剂量组与对照组比较总疗效差异也有统计学意义(χ^2 值为 1. 25, $P<0. 05$)。

2.3 不良反应 治疗组在治疗期间患者生命体征稳定, 未见心、肝、肾功能异常, 无高血压、血清电解质异常。

3 讨论

药物性肝炎是由于药物及其代谢产物引起的肝脏损害。其发病机制有药物本身的毒性反应和免疫变态反应 2 种^[2]。大多数药物进入人体后主要在肝脏代谢, 其中有部分药物或其代谢产物具有直接的肝细胞质毒性, 肝脏通常是由谷胱甘肽与这些有毒物质结合而解毒, 并进一步排出体外。如果肝脏的谷胱甘肽贮存被耗竭时则发生肝毒性物质的蓄积, 发生肝细胞质直接中毒坏死。另外药物还可作为半抗原, 进入体内与体内蛋白质合成全抗原引起异常免疫反应造成肝损^[2]。

抗结核药物如异烟肼在肝脏乙酰化反应形成异烟酸和乙酰肼, 乙酰肼能与肝细胞内的大分子结构形成共价结合, 直接导致肝细胞的坏死, 此时如同时

存在乙酰化反应的药酶诱导剂如利福平将加快反应的过程, 增加有毒产物的形成, 从而明显增加异烟肼的肝毒性^[2]。

还原性谷胱甘肽是由谷氨酸、胱氨酸、甘氨酸组成的含活性巯基的三肽, 通过外源性大量补充谷胱甘肽, 可增强肝细胞的解毒功能, 促进损伤的肝细胞修复、再生, 防治胆汁淤积, 促进黄疸消退及肝功能恢复^[3-4]。应用大剂量还原性谷胱甘肽治疗后的患者在相同时间内转氨酶下降及黄疸消退幅度明显优于常规剂量组及对照组, 且无不良反应, 大剂量谷胱甘肽是治疗结核药物性肝炎有效、安全方法之一。

4 参考文献

- [1] 董安国, 许金云, 崔冬梅. 西利宾胺预防抗结核药物肝损害的临床观察[J]. 中国防痨杂志, 2005, 27(2): 104-105.
- [2] 汪云, 朱丽影. 药物性肝炎的发病机制[J]. 黑龙江医学, 2008, 32(5): 341-342.
- [3] 徐道振. 病毒性肝炎临床实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 111-113.
- [4] 张雪莹, 杨劲, 尹雪芬, 刘晓东, 王广基. 谷胱甘肽的肝脏转运及其在胆汁淤积中的作用[J]. 药学导报, 2009, 44(4): 327-332.

(收稿日期: 2010-03-30)

(本文编辑: 张晓进)