

• 短篇论著 •

护肝片防治抗结核药物性肝损害临床分析

蒋瑞华

(同济大学附属上海市肺科医院 上海 200433)

肺结核患者在接受抗结核化疗期间可出现药物性肝损害,由此可致部分患者中途停药,影响正规化疗。本院在 2006 年间应用护肝片防治抗结核药物所致的肝功能损害,临床观察效果良好,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 对象

1.1.1 选例标准 2006 年间在上海市肺科医院临床诊断肺结核的住院患者 112 例。具备下列条件:(1)年龄 18~80 岁;(2)临床表现、X 线胸片符合肺结核诊断;既往可有病毒性肝炎或病毒性肝炎标志物阳性、酒精性肝病、寄生虫性肝病、肝硬化、脂肪肝等原发性肝脏疾病;(3)排除以下情况:过敏体质或多种药物过敏者;严重心、肾功能不全者;造血系统疾病者;妊娠期或哺乳期妇女;精神疾患或癫痫病史者。

1.1.2 根据所用保肝药不同分为 2 组 护肝片治疗组 62 例,男 47 例,女 15 例,平均年龄 42.5 岁。其中 HbsAg(+)3 例,酒精性肝病 2 例,肝硬化 1 例,脂肪肝 4 例;益肝灵组 50 例,男 43 例,女 7 例,平均年龄 49 岁。其中 HbsAg(+)5 例,酒精性肝病 3 例,寄生虫性肝病 1 例,脂肪肝 3 例。2 组中老年、病情较重及伴有基础病的患者相近。按 1998 年肺结核分型标准,全部病例除 4 例为 III+IV 型外,均属 III 型。初治 79 例,复治 33 例。

1.2 方法 药物及用法:H(异烟肼):300 mg,1 次/d;R(利福平):450~600 mg,1 次/d;Z(吡嗪酰胺):500 mg,3 次/d;E(乙胺丁醇):750 mg,1 次/d;S(链霉素):750 mg,1 次/d,肌肉注射;A(阿米卡星):200 mg,2 次/d,肌肉注射;Cp(卷曲霉素):750 mg,1 次/d,静脉注射;Pa(力克肺疾):300 mg,3 次/d;Pt:200 mg,3 次/d;M(莫西沙星),V(左氧氟沙星):400 mg,1 次/d。葵花护肝片(黑龙江葵花药业股份有限公司生产,批准文号:国药准字 Z2003336)4 片,3 次/d;益肝灵 77 mg,3 次/d。

1.3 观察项目

1.3.1 肝功能检查 所有病例均在化疗前检查肝

功能。强化期每 1~2 周检查 1 次;巩固期每月检查 1 次。化疗期间如病人出现恶心、呕吐、乏力、纳差、黄疸、腹胀等症状时,随时复查肝功能。

1.3.2 实验室观察指标 血清总胆红素(SB)(正常参考值 $\leq 20 \mu\text{mol/L}$);谷丙转氨酶(ALT)(正常参考值 $\leq 56 \text{ U/L}$)。

1.3.3 中断抗结核化疗标准 ALT 大于正常值 3 倍,和/或 SB 大于正常值 2 倍,经短期强化保肝治疗仍进行性升高者。

1.3.4 重新调整化疗方案标准 应用抗结核药后出现重度肝功能异常;肝功能异常经停药保肝治疗各项指标正常,恢复原方案化疗短期又出现肝功能异常者。

1.4 安全性评价 对治疗过程中出现的不良反应与保肝药物之间的关系作出评价。

1.5 统计学处理 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 发生肝损时间 治疗组肝损均发生在抗结核治疗初 4 周内。对照组肝损 4 周内出现 11 例(78.57%),4 周后逐渐减少,8 周后未出现肝损(表 1)。

表 1 2 组肝损发生时间

组别	例数	发生时间(周)						合计 (例数)
		1	2	4	6	8	>8	
护肝片组	62	2	2	3	0	0	0	7
益肝灵组	50	3	4	4	2	1	0	14

2.2 2 组发生肝损程度比较 护肝片组出现肝损 7 例(11.23%),除 1 例 HbsAg(+)者 ALT 升高达 168 IU/L 以上外,余均在 168 IU/L 以下,合并 BIL 增高 3 例(4.83%)均在 30 $\mu\text{mol/L}$ 以下,且都为 HbsAg(+)者。益肝灵组出现肝损 14 例(28.00%),半数 ALT 升高(7/14)达 168 IU/L 以上,最高达 250 IU/L,合并 BIL 增高 7 例(14.00%),BIL 最高达 103 $\mu\text{mol/L}$ 。2 组肝损程度比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.07, P < 0.05$)(表 2)。

表 2 2 组发生肝损程度

组别	例数	例数	HbsAg	ALT(IU/L)				BIL(μ mol/L)		
				56~112	112~168	>168	合计	20~40	>40	合计
护肝片组	62	57	(-)	2	2	0	4	0	0	0
		5	(+)	1	1	1	3	3	0	3
益肝灵组	50	45	(-)	2	3	4	9	2	1	3
		5	(+)	1	2	3	5	2	2	4

2.3 2 组中断化疗情况比较 护肝片组有 3 例 (4.83%), 益肝灵组有 10 例 (20.00%), 2 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=6.20, P<0.05$)。

2 组中 HbsAg(+) 者均不同程度发生肝损, 2 组比较差异无统计学意义。

2.4 2 组治疗效果 护肝片组中 4 周有效率 100.0%。益肝灵组中 4 周有效率 78.6%(表 3)。2 组比较差异无统计学意义 ($\chi^2=1.63, P>0.05$)。

表 3 治疗 4 周 2 组疗效比较

组别	治疗 总例数	治疗时间				4 周有效 率(%)
		<1 周	1~2 周	3~4 周	>4 周	
护肝片组	7	3	3	1	0	100.0
益肝灵组	14	1	5	5	3	78.6
合计	21	4	8	6	3	

2.5 不良反应 2 组均无不良反应发生。

3 讨论

肝功能损害是抗结核治疗中最常见的不良反应。因肝功能损害而停用抗结核药物易致结核菌对抗结核药物产生耐药特性^[1]。药物性肝损害多为过敏性或中毒性肝损害, 治疗主要以加速肝细胞的解毒, 促进肝细胞恢复和再生为原则^[2]。

护肝片是由北五味子、柴胡、茵陈、板蓝根、猪胆粉、绿豆等 6 味药材制成。诸药合用, 具有疏肝解郁, 清热养肝, 利湿解毒作用。药理研究北五味子中五味子乙素具有降低 ALT 的显著作用^[3]。五味子乙素能增加肝细胞微粒体细胞色素 P-450 及蛋白质含量, 并对药酶有诱导作用, 从而发挥抗肝损伤与解毒作用^[4]。柴胡有促进肝脏蛋白同化, 增加肝糖元, 改善高脂血症和脂肪肝等作用^[5]。柴胡皂甙对细胞膜有直接保护作用, 使肝细胞滑面内质网增加, 使酶活性增强, 有利于毒物代谢^[6]。低浓度柴胡皂甙对细胞增殖有促进作用, 可能有促进肝细胞再生作用^[7]。茵陈能明显对抗 CC14 的损伤, 使肝细胞活性提高、ALT 含量下降^[8]。茵陈蒿的醇提取物对肝细胞损害具有显著的抑制效应^[9]。板蓝根为急性肝炎常用药, 能较快消除症状, 促进肝功能恢复。猪胆

对传染性肝炎的症状改善, 黄疸消退, 肝肿大及肝功能恢复均有效^[10]。绿豆能解酒食诸毒。本文护肝片组肝损发生率为 11.29%, 益肝灵组为 28.00%, 2 组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。且护肝片组转氨酶升高的峰值也低于益肝灵组, 说明护肝片有效预防了药物性肝损害的发生, 并降低肝损害的程度。益肝灵组中断化疗 4.83%, 护肝片组中断化疗 20.00%, 2 组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 护肝片明显降低中断化疗的比例, 使化疗顺利进行。护肝片在治疗 4 周内肝功能恢复的有效率达 100.00%, 益肝灵 4 周内肝功能恢复的有效率 78.57%。临床应用未发生 1 例不良反应。

综上所述, 护肝片对抗结核药物性肝损害有明显的预防治疗作用, 未见不良反应, 且价格较低, 病人容易接受, 对病人规律完成抗结核治疗有较好的辅助作用。

4 参考文献

- [1] Slayden RA, Barry CE. The genetics and biochemistry of isoniazid resistance in mycobacterium tuberculosis [J]. Micro Infect, 2000, 2(6): 659-669.
- [2] 马德省, 杨老红, 钟菊珍, 季之森. 肺结核治疗期间肝功能异常的临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2005, 10(5): 603-604.
- [3] 魏世俊, 张杰, 韩连凤. 护肝片中五味子乙素的薄层光密度法测定 [J]. 黑龙江医药, 1998, 11(6): 338-339.
- [4] 刘耕陶, 包天桐. 五味子乙素对小鼠肝细胞微粒体细胞色素 P-450 的诱导作用 [J]. 药理学报, 1990, 15(4): 206.
- [5] 山本昌弘. 关于柴胡剂治疗慢性肝炎的基础研究 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 1983, 5(6): 49.
- [6] 王素英, 译. 柴胡皂甙的作用机制 [J]. 成都中医学院学报, 1982, (1): 65.
- [7] 靳怀建节, 译. 慢性肝炎的中药治疗 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 1984, 6(2): 12.
- [8] 熊玉兰, 周钟鸣, 王彦礼, 伍迎红, 孙建辉, 朱亚英. 茵陈有效成分对四氯化碳损伤的原代培养大鼠肝细胞的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(1): 33.
- [9] 浅野宏. 中药抗肝损伤的成分 [J]. 药学通报, 1985, 20(7): 45.
- [10] 王本祥. 现代中药药理学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 941.

(收稿日期: 2008-10-14)