

## · 临床药学 ·

# 复方甘草酸苷治疗利福平所致药物性肝损伤的药 学监测与临床评价

牛素梅, 张驰, 钱智磊 (南京市胸科医院, 南京 210029)

**摘要** 目的: 探讨采用复方甘草酸苷治疗由利福平引发的药物性肝损伤的临床效果与作用机制。方法: 对南京市胸科医院急诊内科于 2017 年 1 月—2017 年 6 月收治的 60 例由利福平引起的药物性肝损伤患者, 采用复方甘草酸苷注射液治疗, 在患者用药前和用药 1 天后对外周血中谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶的含量进行检测, 同时对患者的治疗周期和治疗效果进行评估。数据以 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 当  $P < 0.05$  时, 则认为数据间的差异具有统计学意义。结果: 经过治疗后, 患者外周血谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶的水平明显低于治疗前, 且数据间差异具有统计学意义。结论: 复方甘草酸苷注射液能够有效改善由利福平引发的药物性肝损伤患者的临床指标并加快患者康复。

**关键词:** 复方甘草酸苷注射液; 药物性肝损伤; 临床评价; 利福平

中图分类号: R975<sup>+</sup>.5; R978.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)05-0647-04  
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.05.013

## Pharmaceutical Monitoring and Clinical Evaluation of Compound Glycyrrhizin in the Treatment of Drug-induced Liver Injury by Rifampicin

Niu Sumei, Zhang Chi, Qian Zhilei (Nanjing Thoracic Hospital, Nanjing 210029, China)

**Abstract Objective:** To explore the clinical effects and mechanisms of compound glycyrrhizin in the treatment of drug-induced liver injury by Rifampicin. **Methods:** Sixty patients with drug-induced liver injury by Rifampicin from the department of emergency of Nanjing thoracic hospital from January 2017 to June 2017 were treated with compound glycyrrhizin injection. The levels of ALT, AST, Bilirubin, ALP, and  $\gamma$ -GT in peripheral blood were measured before treatment and one day after treatment. Moreover, the treatment cycle and treatment effects were evaluated. The data were statistically analyzed by SPSS 20.0 software and the differences were considered statistically significant when  $P < 0.05$ . **Results:** The levels of ALT, AST, Bilirubin, ALP, and  $\gamma$ -GT in peripheral blood after treatment were significantly lower than those before treatment, and the differences between the data were statistically significant. **Conclusion:** Compound glycyrrhizin injection can effectively improve the clinical indexes of patients with drug-induced liver injury by Rifampicin and accelerate the rehabilitation.

**Keywords:** compound glycyrrhizin injection; drug - induced liver injury; clinical evaluation; Rifampicin

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤<sup>[1]</sup>, 是

临床上消化内科的常见肝病类型之一。流行病学统计结果显示,药物性肝损伤的发病率可达1~10/10万<sup>[2]</sup>。在临床上的统计结果显示,因黄疸而住院治疗的患者中有2%~5%是药物性肝损伤,而老年肝病患者中该病比例可达20%<sup>[3]</sup>。这些患者中多会出现急性或者慢性肝损伤,由于治疗手段不恰当,部分患者会发展为肝硬化<sup>[4]</sup>。复方甘草酸苷注射液是目前临床上在肝病治疗方面常用的药物,在酒精性肝硬化、慢性肝炎以及肝硬化的治疗中都取得了不凡的成绩<sup>[5-7]</sup>,但是对于复方甘草酸苷是否能够治疗药物性肝损伤,到目前为止还没有研究能够证实。本试验通过随机分组双盲对照的方法,对我院急诊内科于2017年1月-2017年6月收治的60例由利福平引起的药物性肝损伤患者进行临床研究,并通过观察有关指标的变化,阐释复方甘草酸苷注射液在治疗药物性肝损伤时的作用机制,以期对临床药物性肝损伤的治疗和复方甘草酸苷的应用提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 基本资料

选取我院急诊内科于2017年1月-2017年6月收治的60例由利福平引起的药物性肝损伤患者,男性33人,女性27人,年龄47~83岁,平均年龄(68.54±3.26)岁,所有患者均有结核接触史并且采用利福平进行抗结核治疗,既往均不存在肝病病史,经过病原学检测证实患者不存在感染性肝病。患者在试验开始前均由护理人员告知试验的有关事宜与注意事项,在获得同意并签署知情同意书后开始试验。在试验开始之前,有关事宜均上报伦理委员会批准后,方开始试验;所有试验文件均由我省第一公证处公证并进行备案。

### 1.2 治疗方法

#### 1.2.1 停止可疑药物使用

在患者就诊后立即停止用药,对尚未吸收部分应通过催吐、洗胃、灌肠等方式将剩余药物排除,随后立即通知患者卧床休息,鼓励患者多饮水以促进药物的排空。临床医师在第一时间对患者采取补液治疗,并给予维生素B族、电解质、葡萄糖、清蛋白等进行营养支持治疗。

#### 1.2.2 降酶治疗

药师通过临床医师反馈的血清学检验结果,对患者开具还原性谷胱甘肽注射液进行治疗,以减

轻药物的不良反应和干细胞的变态反应源性损伤,具体用法可将18 g还原性谷胱甘肽与5%葡萄糖注射液进行静脉给药。

#### 1.2.3 退黄治疗

运用苦黄注射液或腺苷蛋白氨酸进行退黄治疗。具体操作:将40 mL苦黄注射液与250 mL 5%葡萄糖注射液配伍使用,静脉给药;或者运用1 g腺苷蛋白氨酸与250 mL 5%葡萄糖注射液配伍使用,静脉给药。同时给予熊去氧胆酸胶囊口服给药,给药剂量为每次0.25 g,每日3次。

#### 1.2.4 使用解毒剂治疗

对患者用药史进行了解,给予相应的解毒剂治疗。

#### 1.2.5 复方甘草酸苷治疗

复方甘草酸苷注射液治疗方案:将160 mg复方甘草酸苷注射液与250 mL 5%葡萄糖注射液配伍使用,进行静脉滴注,给药次数根据患者血清学指标变化调整。

### 1.3 不良反应的药学监护

临床医师与护理人员加强对患者的观察,并随时将患者用药后的反应反馈给药师。药师及时将药物的理化特征、药物动力学、不良反应信息及药物治疗方案提供给临床医师和护理人员,同时对药物配伍原则、给药时间、给药顺序等进行指导,以保证药物能够正确使用而发挥效果。当患者表现出低血钾的症状时,临床医师应立即对患者血清钾进行送检,同时停止甘草酸苷注射液的使用;当血清学检验结果证实患者血钾低于3.5 mmol·L<sup>-1</sup>后,对患者采用口服补钾方案;当患者无法口服给药时,采用静脉缓慢给药的方式;当患者血清钾恢复正常后,对患者生命体征进行观察,如未出现不良反应,则恢复使用复方甘草酸苷注射液。如用药过程中患者表现出过敏症状,则立即停用复方甘草酸苷注射液,对患者给予相关抗过敏的对症治疗,如地塞米松静脉注射,同时口服双嗜达莫治疗;对局部反应强烈的患者可采用外涂氟轻松软膏治疗;如患者因过敏而导致过敏性休克,则立即开展抗休克治疗;如患者表现出高血压症状,立即停止用药并对患者运用脱水剂降压,同时,根据患者的临床体征调整治疗方案,减轻高血压的不良反应;如患者表现出哮喘症状,应立即停药,并给予抗敏、平喘药物进行对症治疗,对患者血氧饱和度进行监测,当

患者表现出严重缺氧时,可进行机械通气治疗;同时,由于缺氧而表现出的其他不良反应,应调整用药方案进行对症处理。

#### 1.4 检测方法

在治疗前和治疗1天后,对患者外周血谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)的水平进行检测。使用干化学法对患者外周血血清ALT水平进行检测[艾康Mission C100干式生化分析仪和配套试纸,艾康生物技术(杭州)有限公司];使用干化学法检测患者外周血AST水平[VITR Φ S250干化学检测仪及配套干片、试剂,美国强生(上海)有限公司];运用干化学法对患者外周血血清胆红素、 $\gamma$ -GT水平进行检测(OLIMPUS AU640盒配套试剂,日本合光纯药工业株式会社);运用比色法对患者外周血ALP水平进行检测(FAFR全自动生化分析仪和配套试剂,罗氏宝灵曼公司)。

#### 1.5 数据处理

数据采集通过Microsoft Office Access 2007软件录入到计算机,通过SPSS 20.0软件进行统计学分析,结果以平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示,计数资料采用t检验,计量资料采用 $\chi^2$ 检验,当 $P < 0.05$ 时,则认为数据之间的差异具有统计学意义。

## 2 结果

肝功能相关指标及疗效比较:收集所有患者在复方甘草酸苷注射液治疗前后的外周血,检测肝功能相关指标,包括ALT、AST、总胆红素、ALP、 $\gamma$ -GT水平。结果显示治疗后,患者肝功能指标均低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。使用复方甘草酸苷注射液联合基础治疗药物性肝损伤,能够有效改善患者肝功能相关指标,明显缓解临床症状并加速康复进程,在临床治疗方面具有一定的研究意义。

表1 患者治疗前后外周血肝功能相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ , U/L)

测定时间	ALT	AST	总胆红素	ALP	$\gamma$ -GT
治疗前	384 $\pm$ 128	268 $\pm$ 146	386.2 $\pm$ 115.6	286 $\pm$ 15	87 $\pm$ 12
治疗后	23 $\pm$ 2**	26 $\pm$ 1**	12.6 $\pm$ 2.8**	138 $\pm$ 11*	43 $\pm$ 1*

注:治疗前后比较:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

### 3.1 利福平的药物性肝损伤作用

药物性肝损伤是结核治疗时最常见的消化系统并发症之一,也是结核病人中止治疗的最常见原因。由于利福平作为一线抗结核的治疗药物,能够经肝脏解毒、肾脏排泄,可导致中毒性肝损伤和过敏性肝损伤<sup>[8]</sup>,主要体现在以下几个方面:1)引发肝细胞脂质过氧化,使肝细胞发生变性<sup>[9]</sup>;2)介导免疫变态反应,参与免疫炎症反应对肝细胞的二次损伤<sup>[10]</sup>;3)竞争性抑制胆汁排泄,形成胆汁性肝损伤<sup>[11]</sup>。加之结核杆菌的抗药性逐渐增强,导致临床上治疗结核时的药物使用剂量呈上升趋势,所以越来越多的药物性肝损伤的严重程度不可预估,因此,在治疗过程中需要应用有效的护肝药物促进肝功能恢复,确保肺结核病人顺利完成治疗。

### 3.2 复方甘草酸苷的生物学功效

复方甘草酸苷注射液是从中药甘草中提炼的药物<sup>[10]</sup>,其成分包含 $\beta$ -甘草酸苷、甘氨酸、盐酸半胱氨酸复合物等,药理学研究认为该药在免疫调节、抑制氧化自由基和过氧化脂质形成、保护细胞膜,阻止肝细胞损伤,协助肝细胞解毒方面具有突出的作用<sup>[12]</sup>。并且其中的甘氨酸和盐酸半胱氨酸能够减轻甘草酸苷的不良反应,增强其良性药理作用<sup>[13]</sup>。因此,复方甘草酸苷注射液在临床上治疗亚急性肝功能衰竭方面效果尤为显著。

### 3.3 复方甘草酸苷在药物性肝损伤方面的临床疗效

在本研究中,患者在应用利福平后外周血ALT、AST、总胆红素、ALP、 $\gamma$ -GT水平均高于健康人群,这是因为在使用利福平后患者出现了不同程度的药物性肝损伤的表现。在使用复方甘草酸苷进行治疗后,患者ALT、AST、总胆红素、



ALP、 $\gamma$ -GT水平与治疗前相比均显著降低,肝功能明显好转。可见复方甘草酸苷在治疗利福平所引起的药物性肝损伤方面临床效果显著,可以明显缓解患者临床症状,改善肝功能,提高治疗效果。这是由于复方甘草酸苷能够阻断机体内C5补体的生成,从而降低攻膜复合物(membrane attack complex, MAC)的形成,缓解免疫炎症反应对肝细胞的损伤作用<sup>[14]</sup>。

#### 4 总结与展望

本研究中,有4例患者出现低血钾,1例患者有肌无力表现,3例患者有高血压表现,这是由于甘草酸苷能够对盐皮质激素产生作用,同时,影响体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统所致<sup>[15]</sup>,建议采用补钾方案。

本研究通过对利福平所致药物性肝损伤患者使用复方甘草酸苷治疗前后肝脏功能及治疗效果进行观察,证实复方甘草酸苷在治疗药物性肝损伤方面临床疗效显著,安全性较好,可以作为结核病患者长期抗结核治疗的保肝药物进行临床推广。但是由于本研究存在单中心、样本量较小等限制,同时,未能对患者的补体、氧化应激水平以及细胞因子表达情况进行监测,因此在后续研究中,将扩大样本量并完善检测指标,进一步明确复方甘草酸苷注射液治疗药物性肝损伤的机制。

#### 参考文献:

- [1] 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]. 肝脏, 2015, 20(10): 750-767.
- [2] 霍记平, 李新刚, 赵志刚. 药物性肝损伤及其生物标志物的研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2015, (6): 444-448.
- [3] 江学富, 汪凯, 汪朝辉, 等. 198例药物性肝损伤临床分析[J]. 安徽医药, 2014, (8): 1553-1556.
- [4] 姚飞, 汪燕燕. 综合分析药物性肝损伤9355例[J]. 安徽医药, 2011, 15(10): 1312-1314.
- [5] 赵先胜, 翁伦华. 还原型谷胱甘肽结合复方甘草酸

苷治疗酒精性肝硬化的临床效果分析[J]. 健康研究, 2017, 37(4): 403-405.

- [6] 陈建蓉, 王霁, 秦天强, 等. 复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎的效果及安全性的meta分析[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(8): 1224-1229.
- [7] 张悦, 闫亮. 熊去氧胆酸胶囊联合复方甘草酸苷片治疗脂肪性肝炎51例疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2015, (12): 1420-1421.
- [8] 麻林梅. 复方甘草酸苷治疗肺结核患者的化疗性肝损害疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(1): 57-58.
- [9] 查月芳, 曾文, 胡建军, 等. 主要抗结核药物肝脏毒性的动物实验研究[J]. 中国防痨杂志, 2006, 28(3): 174-177.
- [10] 贺露露. 恩替卡韦联合复方甘草酸苷治疗代偿期乙型肝炎硬化患者的效果分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(15): 2765-2766.
- [11] 谢延, 张胜男, 曾显声, 等. 抗结核药物肝损伤220例临床分析[J]. 实用预防医学, 2009, 16(3): 948-949.
- [12] 胡小霞. 复方甘草酸苷注射液联合孟鲁司特钠治疗过敏性紫癜患者血清免疫指标及疗效观察[J]. 中国社区医师, 2017, 33(22): 48-49.
- [13] 刘国利. 复方甘草酸苷对抗结核药物所致药物性肝损害疗效观察[J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2012, 2(1): 48-49.
- [14] Hirata A, Murakami Y, Shoji M, et al. Kinetics of Radical-scavenging Activity of Hesperetin and Hesperidin and Their Inhibitory Activity on COX-2 Expression[J]. Anticancer Res, 2005, 25(5): 3367-3374.
- [15] 孙晓红, 张良登, 魏玮, 等. 甘草酸苷治疗非酒精性脂肪性肝炎的系统评价与Meta分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, (2): 265-271.

(收稿日期 2017年11月15日 编辑 王雅雯)