

# 还原型谷胱甘肽联合双环醇对抗结核药物导致肝损伤患者肝功能和氧化应激反应的影响<sup>△</sup>

肖敏敏\*,王玉梅#,姚碧波,陈红梅,胡小红(湖南省胸科医院呼吸内科,长沙 410015)

中图分类号 R975;R978.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)03-0287-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.03.007



**摘要** 目的:探讨还原型谷胱甘肽联合双环醇对抗结核药物导致肝损伤患者肝功能和氧化应激反应的影响。方法:选择2019年1月至2021年5月于该院就诊的抗结核药物导致肝损伤的患者200例,依据随机数字表法分为对照组和治疗组,每组100例。对照组患者采用双环醇治疗,1次25 mg,1日3次。治疗组患者在对照组的基础上将还原型谷胱甘肽1.8 g加入5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,1日1次。两组患者均连续治疗4周。观察两组患者治疗前后的肝功能指标[血清丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)和天冬氨酸转氨酶(AST)]、氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)]水平,比较疗效和不良反应发生情况。结果:治疗2、4周后,两组患者血清ALT、TBIL及AST水平,MDA、SOD和GSH-Px水平较治疗前显著改善,治疗组患者治疗后的改善效果较对照组更为明显,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者的总有效率为96.00%(96/100),明显高于对照组的76.00%(76/100),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者皮疹、头晕、胃肠道不适和失眠等不良不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:还原型谷胱甘肽联合双环醇用于抗结核药物导致肝损伤患者的临床疗效显著,能够有效改善肝功能指标,缓解氧化应激反应。

**关键词** 还原型谷胱甘肽;双环醇;抗结核药物;肝损伤

## Effects of Reduced Glutathione Combined with Bicyclol on Liver Function and Oxidative Stress in Patients with Liver Injury Induced by Anti-Tuberculosis Drugs<sup>△</sup>

XIAO Minmin, WANG Yumei, YAO Bibo, CHEN Hongmei, HU Xiaohong (Dept. of Respiratory Medicine, Hunan Chest Hospital, Changsha 410015, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of reduced glutathione combined with bicyclol on liver function and oxidative stress in patients with liver injury induced by anti-tuberculosis drugs. **METHODS:** Totally 200 patients with liver injury induced by anti-tuberculosis treatment in the hospital from Jan. 2019 to May 2021 were extracted to be divided into the treatment group and control group via the random number table method, with 100 cases in each group. The control group was treated with bicyclol, 25 mg for once, tid. On the basis of the treatment group, reduced glutathione was intravenously infused, 1.8 g was added to 250 mL of 5% glucose injection, once a day. Both groups were treated for 4 consecutive weeks. The liver function indexes [serum alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL) and aspartate aminotransferase (AST)] and oxidative stress indexes [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px)] before and after treatment were observed in two groups. The efficacy and adverse drug reactions were compared. **RESULTS:** After treatment of 2 and 4 weeks, the levels of serum ALT, TBIL and AST, MDA, SOD and GSH-Px in two groups were significantly improved compared with those before treatment, and the improvement in the treatment group was more significant than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The total effective rate of the observation group was 96.00% (96/100), significantly higher than 76.00% (76/100) of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions such as rash, dizziness, gastrointestinal discomfort and insomnia between two groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** The clinical efficacy of reduced glutathione combined with bicyclol on liver function and oxidative stress in patients with liver injury induced by anti-tuberculosis drugs is significant, which can effectively improve liver function indexes and relieve oxidative stress.

**KEYWORDS** Reduced glutathione; Bicyclol; Anti-tuberculosis drugs; Liver injury

<sup>△</sup> 基金项目:湖南省卫生计生委科研计划课题(No. C2016033)

\* 主治医师。研究方向:呼吸内科。E-mail:19717190@qq.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:结核内科。E-mail:997099879@qq.com

结核病是一种由结核分枝杆菌感染所引起的慢性传染病,为全球第13大死因之一。据2020年报道,我国新发结核病患者数高达84.2万例<sup>[1-4]</sup>。目前,肺结核的治疗措施主要包括化学治疗、对症治疗以及手术治疗,其中化学治疗是核心<sup>[2]</sup>。常用的化学治疗药物包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和链霉素等抗结核药物,然而上述抗结核药物均可导致抗结核药物性肝损伤(ATLI),尤其是联合使用时加重了对肝脏的损伤<sup>[5]</sup>。采取有效的干预措施预防或缓解抗结核药物所致肝损伤,对患者的预后具有重要意义。还原型谷胱甘肽是主要在肝脏合成的三肽,在人体内主要参加三羧酸循环和糖代谢,不仅可以与过氧化物及自由基结合,对抗氧化剂对巯基的破坏,保护细胞膜中含巯基的蛋白质,还能活硫基酶,具有解毒作用,同时对药物性肝炎具有良好的疗效<sup>[6]</sup>。双环醇作为人工合成的抗肝炎药物,可以通过抑制抗炎因子的表达以保护细胞膜、改善线粒体、减少凋亡,还可以促进蛋白质的表达以保护肝细胞膜和细胞器<sup>[7]</sup>。上述2种药物在临床中均被用于抗结核药物所致肝损伤的治疗。本研究探讨了还原型谷胱甘肽联合双环醇对抗结核药物导致肝损伤患者肝功能和氧化应激反应的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择2019年1月至2021年5月于我院就诊的抗结核药物导致肝损伤的患者200例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《肺结核诊断和治疗指南》<sup>[8]</sup>中肺结核的诊断标准和《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)》<sup>[9]</sup>中抗结核药物性肝炎的诊断标准。具体表现为,①连续2次(间隔>2周)检测丙氨酸转氨酶(ALT)>65 U/L,或总胆红素(TBIL)>18  $\mu\text{mol/L}$ ;②符合单次检测TBIL>34  $\mu\text{mol/L}$ ,或ALT>80 U/L。凡符合其中1项即可诊断为肝功能损伤。(2)肝功能为轻、中度损伤。(3)年龄>18岁。排除标准:使用抗结核药物治疗前已存在肝功能受损者;肝脏患有结核者;肿瘤、人类免疫缺陷病毒感染、妊娠期及哺乳期患者。药物性肝损伤发生后抗结核药物停用指标:患者有消化道症状,检测显示肝功能存在损伤,ALT为3倍正常值上限(正常值范围:男性为5~40 IU/L,女性为5~35 IU/L),血清TBIL为2倍正常值上限(正常值范围:3.0~20.0  $\mu\text{mol/L}$ )。

依据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组100例。治疗组患者年龄21~68岁,平均(44.17±8.52)岁;男性54例。对照组患者年龄20~70岁,平均(43.17±7.52)岁;男性59例。两组患者的基线资料具有可比性。

### 1.2 方法

入组前,两组患者所采用的抗结核治疗方案均为2HRZE/4HRE方案。研究期间,对照组患者禁止高脂饮食和饮酒,采用双环醇片(规格:25 mg)治疗,1次25 mg,口服,1日3次。治疗组患者在对照组的基础上将注射用谷胱甘肽钠(规格:0.6 g)1.8 g加入5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,1日1次。两组患者均连续治疗4周。

### 1.3 观察指标

(1)肝功能指标:分别于治疗前及治疗后采用全自动生化

分析仪测定两组患者血清ALT、TBIL及天冬氨酸转氨酶(AST)水平。(2)氧化应激指标:治疗前及治疗4周后,采用化学比色法检测血清丙二醛(MDA)水平,采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用二巯基双硝基苯甲酸法检测谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。(3)记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

### 1.4 疗效评定标准

显效:ALT、TBIL和AST水平完全恢复正常及其临床症状完全消失;有效:ALT、TBIL和AST水平较治疗前下降 $\geq 50\%$ 及其临床症状基本消失;无效:ALT、TBIL和AST水平较治疗前降低<50%,临床症状基本没有改善或加重;总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ <sup>[10]</sup>。

### 1.5 统计学方法

本研究采用SPSS 21.0软件进行数据分析,计量资料如肝功能指标、氧化应激水平等采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 $t$ 检验;计数资料如临床治疗有效率、不良反应发生率等以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者肝功能情况比较

治疗前,两组患者ALT、TBIL和AST水平的差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗2周、4周后,两组患者的ALT、TBIL和AST水平均较治疗前明显降低,且观察组患者的肝功能恢复情况明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组患者治疗前后氧化应激指标水平比较

与治疗前比较,两组患者治疗后的SOD、GSH-Px水平显著升高,MDA水平显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者治疗后的SOD、GSH-Px和MDA水平较对照组改善更为显著,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组患者疗效比较

观察组患者的总有效率为96.00%,明显高于对照组的76.00%,差异有统计学意义( $\chi^2=14.9917, P<0.001$ ),见表3。

### 2.4 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较

观察组与对照组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(7.00% vs. 5.00%,  $\chi^2=0.0886, P=0.7658$ ),见表4。

## 3 讨论

结核病为全球性的重大公共卫生问题,应用抗结核药物仍然是目前的主要治疗手段<sup>[11]</sup>。由于异烟肼、利福平和吡嗪酰胺等抗结核药物均具有肝毒性,且抗结核治疗的周期较长,因此,抗结核治疗过程中的不良反应以抗结核药物所致肝损伤最为多见,相关研究结果显示,抗结核药物导致肝损伤的比例高达25%~40%,重者可致肝衰竭,甚至危及生命<sup>[12]</sup>。研究结果认为,抗结核药物所致肝损伤的机制包括:(1)药物所产生的代谢产物对肝脏具有直接毒性,个体发生率高,一般为急性肝损伤;(2)特异质肝损伤,这是一种不可预见的抗结核药物所致肝损伤,个体发生率较低,无剂量依赖性特点<sup>[13]</sup>。但抗结核药物所致肝损伤的具体机制仍不明确,因此并无特异性的治疗方式。目前,临床除一般处理之外,还使用保肝药物保护受损肝脏,恢复肝功能。

还原型谷胱甘肽作为广泛分布于人体各器官细胞质中的

表 1 两组患者治疗前后肝功能情况比较 ( $\bar{x}\pm s$ )Tab 1 Comparison of liver function between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	ALT/(IU/L)			AST/(IU/L)			TBIL/ ( $\mu\text{mol/L}$ )		
	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
观察组 ( $n=100$ )	115.25±14.32	65.29±6.90 <sup>ab</sup>	36.21±4.13 <sup>ab</sup>	106.45±5.98	69.54±4.20 <sup>ab</sup>	35.54±3.18 <sup>ab</sup>	54.46±0.55	31.24±3.30 <sup>ab</sup>	13.48±0.31 <sup>ab</sup>
对照组 ( $n=100$ )	113.53±14.32	79.30±6.70 <sup>a</sup>	58.32±4.17 <sup>a</sup>	107.51±5.15	78.32±4.10 <sup>a</sup>	51.32±3.47 <sup>a</sup>	54.57±0.56	38.43±3.10 <sup>a</sup>	26.80±0.32 <sup>a</sup>
<i>t</i>	0.849	14.480	37.672	1.343	14.693	33.526	1.401	15.639	298.967
<i>P</i>	0.397	<0.001	<0.001	0.181	<0.001	<0.001	0.163	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ Note:vs. before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; vs. the control group, <sup>b</sup> $P<0.05$ 表 2 两组患者治疗前后氧化应激指标水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )Tab 2 Comparison of oxidative stress indexes between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	SOD/(U/L)		MDA/(nmol/mL)		GSH-Px/(U/g·Hb)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=100$ )	320.78±21.10	544.45±16.00 <sup>ab</sup>	10.47±2.39	3.15±1.96 <sup>ab</sup>	65.61±1.48	126.52±10.50 <sup>ab</sup>
对照组 ( $n=100$ )	319.23±20.22	417.53±15.70 <sup>a</sup>	10.55±2.41	7.86±1.14 <sup>a</sup>	65.61±1.49	90.82±9.98 <sup>a</sup>
<i>t</i>	0.530	56.513	0.236	20.772	0.238	24.546
<i>P</i>	0.596	<0.001	0.814	<0.001	0.812	<0.001

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ Note:vs. before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; vs. the control group, <sup>b</sup> $P<0.05$ 

表 3 两组患者疗效比较

Tab 3 Comparison of efficacy between two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例	总有效率/%
观察组 ( $n=100$ )	63	33	4	96	96.00
对照组 ( $n=100$ )	35	41	24	76	76.00

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 (例)

Tab 4 Comparison of adverse drug reactions between two groups (cases)

组别	皮疹/例	头晕/例	胃肠道不适/例	失眠/例	合计/例	不良反应发生率/%
观察组 ( $n=100$ )	1	2	3	1	7	7.00
对照组 ( $n=100$ )	2	1	2	0	5	5.00

多肽,主要合成部位为肝脏,其主要组成成分为半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸<sup>[14]</sup>。还原型谷胱甘肽在体内的生理作用主要是与体内过氧化物、自由基结合来保护含巯基的蛋白和酶,从而发挥抗炎、抗氧化及保肝的作用<sup>[15]</sup>。还原型谷胱甘肽还能促进体内蛋白质和脂肪的代谢,改善能量代谢和物质循环。临床研究表明,外源性给予还原型谷胱甘肽不但可以强化肝细胞的解毒能力,而且能预防体内胆汁过量淤积,促进肝细胞的再生修复等<sup>[16-17]</sup>。双环醇为我国人工合成的 I 类抗炎保肝药物<sup>[17]</sup>,该药在顺铂、乙醇及肝脏缺血再灌注损伤的大鼠/小鼠模型中均已被证实具备明显的护肝作用,其机制与保护线粒体、清除自由基和调节脂代谢有关<sup>[18-19]</sup>。既往有研究探讨了双环醇片治疗药物性肝炎的效果以及对肝功能指标的影响,结果表明,双环醇治疗药物性肝炎的疗效显著,能显著降低氨基转移酶水平且安全性高<sup>[20]</sup>。另有研究结果认为,双环醇不仅对抗结核药物所致肝损伤有明显的治疗作用,而且能进一步降低停药所带来的不规则治疗<sup>[21]</sup>。双环醇与还原型谷胱甘肽联合应用的机制方面,双环醇在清除自由基后,从而保护线粒体和肝细胞膜免受损伤,最终缓解肝脏的炎症反应;此外,二者具有协同增效作用,能有效增强肝脏的解毒功能。文献报道,双环醇可以减少肝脏内谷胱甘肽和肝糖原的消耗,从而增强还原性谷胱甘肽对抗结核药物所致肝损伤患

者的肝脏保护作用<sup>[22]</sup>。

本研究结果显示,经过治疗,抗结核药物导致肝损伤患者的肝功能以及氧化应激水平均得到改善。与对照组相比,观察组患者的 ALT、TBIL、AST 和 MDA 水平均明显降低,SOD、GSH-Px 水平明显升高,且观察组患者肝功能恢复情况明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者的总有效率为 96.00%,显著高于对照组的 76.00%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。本研究结果于既往的研究<sup>[23-24]</sup>相同,进一步证实了双环醇联合还原型谷胱甘肽对抗结核药物导致肝损伤患者具有良好的治疗效果。分析其原因,抗结核药物导致肝损伤后,患者机体细胞保护机制与自由基产生和清除间的动态平衡遭到破坏,相关具有保护作用的酶失去活性及产生自由基,最终导致细胞变性、凋亡和坏死等。双环醇不仅可以清除自由基、减轻炎症,保护肝细胞的细胞膜及线粒体,还可以减少谷胱甘肽和肝糖原的消耗,从而起到对抗损伤、保肝的效用。还原型谷胱甘肽在体内主要发挥抗氧化、保护含巯基酶,以及抑制炎症反应、降低血脂、降低氨基转移酶等作用。此外,其还可通过抑制葡萄糖醛酸酶活性来增强肝脏解毒功能。双环醇和还原型谷胱甘肽联合应用,具有协同增强作用,可以对抗自由基、保护肝细胞膜、增强肝脏解毒功能、改善肝脏循环。此外,本研究中联合用药并未明显增加不良反应的发生。

综上所述,还原型谷胱甘肽联合双环醇用于抗结核药物导致肝损伤患者,能够有效改善其肝功能指标,缓解氧化应激反应。

## 参考文献

- [1] 陆普选. 中国最新肺结核诊断标准要点解读(附视频)[J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 57-58.
- [2] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(8): 709-717.
- [3] 李春华. 抗结核药物肝损伤治疗中的护理观察[J]. 中国医药指南, 2019, 17(18): 215-216.

(下转第 294 页)