

硫普罗宁治疗药物性肝病临床评价

冼建中,关玉娟,唐小平,雷春亮(广州市第八人民医院肝病科,广东 广州 510060)

摘要:目的 通过应用硫普罗宁治疗药物性肝病(DILD),观察患者临床表现及肝功能的变化,探讨其治疗DILD的疗效和安全性。方法 77例患者随机分为治疗组41例(3例因过敏而停止用药),硫普罗宁200mg加入10%葡萄糖液250mL静脉滴注,每日一次,疗程30d;对照组36例,给予肝炎灵及能量合剂等基础治疗,每日一次,疗程30d。治疗前后分别观察症状和体征、肝功能及B超检测肝脾大小。结果 硫普罗宁治疗后患者临床症状、肝功能均有显著改善。治疗组与对照组比较,显效率及总有效率均有显著性差异($P < 0.05$)。治疗组中3例有不良反应,出现低热、皮肤瘙痒、发红、皮疹等,停药后自行缓解。结论 硫普罗宁在药物性肝病的治疗中,对肝功能的恢复有明显作用,而且安全,可作为目前治疗DILD的理想药物。

关键词:药物性肝病;硫普罗宁;临床疗效

中图分类号:R575.2

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2005)05-0426-03

Clinical evaluation of tiopronin for treatment of drug-induced liver disease

XIAN Jian-zhong, GUAN Yu-juan, TANG Xiao-ping, LEI Chun-liang (*The Eighth People's Hospital of Guangzhou, The Hospital of Infectious Diseases, Guangzhou 510060, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the changes of clinical situation and liver function of the drug-induced liver disease(DILD) treated by tiopronin, and to discuss the curative efficacy and security of tiopronin. **METHODS** 77 patients with DILD were randomized into either therapy group (41 cases, tiopronin 200mg daily for 30 d) or control group (36 cases, basal treatment such as energy mixture, daily for 30 d). The efficacy and safety were evaluated with clinical, biochemical parameters and the size of liver and spleen. **RESULTS** After 30 days treatment, the clinical sign and biochemical parameters were improved in tiopronin group. The efficiency was significantly higher in tiopronin group than that in control group ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Tiopronin, with a good tolerance and safety, has a sound efficacy in the improvement of clinical signs and hepatic functions of DILD patients. It is a perfect drug to treat DILD at present.

KEY WORDS: drug-induced liver disease; tiopronin; clinical effect

近年来,随着新药的不断增加,药物性肝病(drug-induced liver disease, DILD)的发生率也相应增加,据国内外报道大约有1 000余种药物可能导致肝脏损害^[1], DILD占所有药物不

良反应的9%,占成人肝炎的10%~40%,占暴发性肝功能衰竭的20%~50%。为更好地治疗DILD,采用随机对照方法,探讨硫普罗宁治疗DILD的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

2001年2月至2002年8月我院住院的DILD患者77例,年龄18~77岁,平均年龄(49±16)岁,男性46例,女性31例。有消化道症状32例,肝肿大28例,脾肿大13例,黄疸39例。全部病例随机分为2组,治疗组41例,对照组36例,治疗组中3例因发生过敏反应而停药。性别、年龄及病情程度经统计学处理,无显著性差异($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组病例基本情况比较(例数)

Tab 1 Basic comparing of two groups of cases (n)

| 组别 | 例数 | 性别 | | 年龄(岁) | | | 病情程度 | |
|-----|----|----|----|-------|-------|-----|------|----|
| | | 男 | 女 | 18~40 | 40~60 | >60 | 急性 | 慢性 |
| 治疗组 | 38 | 23 | 15 | 14 | 15 | 9 | 24 | 14 |
| 对照组 | 36 | 22 | 14 | 14 | 14 | 8 | 20 | 16 |
| 合计 | 74 | 45 | 29 | 28 | 29 | 17 | 44 | 28 |

1.2 诊断标准

诊断标准参照有关文献^[2,3]。依据服药史、临床表现、实验室检查,并排除其他病因。具备以下前2条,加上后5条中任两个,诊断为DILD。①服药后出现肝损害,停药后病情明显改善。②有一定潜伏期,多于1~4周内,少数可更长,甚至在停药后。③有肝损害病理和临床征象。④可伴有发热、皮疹、瘙痒、其他脏器损害的表现。⑤周围血液中嗜酸粒细胞大于6%。⑥血清病毒学指标排除病毒感染。⑦再次给药后又出现肝损害。

1.3 给药方法

表2 两组病例治疗前后肝功能改变($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of liver functions in two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 治疗组 | | 对照组 | | P1 | P2 | P3 |
|-------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------|-------|-------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | | | |
| SB($\mu\text{mol/L}$) | 116.7±235.2 | 27.0±32.3 | 230.7±201.4 | 112.8±178.4 | 0.044 | 0.135 | 0.026 |
| ALT(U/L) | 378.0±328.2 | 93.2±105.6 | 327.1±340.3 | 151.1±137.5 | 0.001 | 0.005 | 0.035 |
| AST(U/L) | 383.3±436.1 | 63.1±85.3 | 244.5±288.7 | 122.8±133.4 | 0.00 | 0.081 | 0.377 |
| GGT(U/L) | 207.4±243.2 | 131.8±139.0 | 191.37±275.6 | 151.9±144.0 | 0.042 | 0.486 | 0.046 |
| ALP(U/L) | 141.9±157.28 | 80.6±43.7 | 131.0±90.9 | 137.5±128.0 | 0.027 | 0.416 | 0.464 |
| LDH(U/L) | 280.9±95.5 | 191.1±67.8 | 295.4±173.5 | 248.1±122.2 | 0.00 | 0.132 | 0.337 |
| ALB(g/L)* | 37.03±7.34 | 40.39±4.80 | 36.62±8.31 | 36.50±7.70 | 0.042 | 0.959 | 0.035 |

注: P1示治疗组治疗前后比较 P值; P2示对照组治疗前后比较 P值; P3示治疗组与对照组治疗后比较 P值。* 为正态分布且方差齐,用t检验。
Note: P1 showed the P value of the treated group before and after treatment. P2 showed the P value of the control group before and after treatment. P3 showed the P value of treated and control group after treatment. * denoted t test.

2.2 治疗效果

治疗组与对照组显效率及总有效率经 χ^2 检验均有显著性差异($P<0.05$),见表3。

2.3 不良反应

治疗组有3例因过敏反应而停药。其中2例用药后出现皮肤瘙痒、发红、皮疹,1例出现低热,停药后自行缓解。对照组未出现不良反应。

全部病例随机分为2组。治疗组41例,采用硫普罗宁(凯西莱,河南新谊药业股份有限公司,批号:020717-1)200mg加入10%葡萄糖液250mL中静脉滴注,每日一次,疗程30d。对照组36例,采用肝炎灵及能量合剂(VitC 2.0 + VitB6 0.2 + ATP 40mg + CoA 100U + 肌苷 0.5加入10%葡萄糖液250mL中静脉滴注)等基础治疗,每日一次,疗程30d。

1.4 观察项目及指标

治疗前后分别观察:(1)症状和体征:包括乏力、消化道症状、黄疸、肝区疼痛、肝脾肿大。(2)肝功能:采用CL-8000全自动生化分析仪,检测总胆红素(SB)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白(ALB)。(3)B超检测肝脾大小。

1.5 疗效判定标准

(1)显效:疗程结束临床症状完全消失或明显改善,肝脾肿大回缩或无变化,SB、ALT、AST、GGT、ALP、LDH降至正常范围,ALB上升。(2)有效:临床症状好转,肝脾肿大无明显变化,肝功能指标较治疗前下降 $\geq 50\%$,并低于正常上限2倍以下。(3)无效:症状体征无改善,肝功能指标改善不明显或病情加重。显效率+有效率合计为总有效率。

1.6 统计学处理

采用SDAS统计软件分析,定性资料用 χ^2 ,定量资料正态分布者用t检验,为非正态分布者,采用非参数统计的两组资料比较的秩和检验(wilcoxon法)。

2 结果

2.1 两组病例治疗前后肝功能改变

表3 两组治疗效果对比

Tab 3 Comparision of curative effect in two groups

| | 例数 | 显效(%) | 有效(%) | 无效(%) | 总有效率 |
|-----|----|----------|----------|---------|-------|
| 治疗组 | 38 | 22(57.9) | 12(31.6) | 4(10.5) | 89.5% |
| 对照组 | 36 | 18(50.0) | 16(44.4) | 2(5.6) | 66.7% |

3 讨论

药物引起的肝损害早已受国内外学者的重视^[4],据国内

外报道大约有 1000 余种药物可能导致肝脏损害^[1],几乎包括临床各科所用的药物,所以,药物性肝病可发生在各个临床科室。随着临床用药的不断增加及配伍的增多,DILD 的发生相应增加。肝脏是药物代谢的重要器官,大多数药物在肝脏内经过生物转化而清除,药物本身或其代谢物对肝脏有损害作用;另外,有基础病变的肝脏会影响药物在体内的代谢过程,并可以影响疗效和引起肝损害等不良反应。有研究发现临床常用于治疗肝硬化腹水或双下肢浮肿的利尿药螺内酯(安体舒通)及保护肝细胞、增加肝脏解毒能力的五味子制剂联苯双酯在长期用药时也可致肝脏损害^[5,6]。部分患者同时使用两、三类药物,它们之间存在协同或拮抗作用,可对肝脏造成一定的损害。此外,年龄、性别、基础疾病、营养状态、过度劳累等均影响 DILD 的发生发展。DILD 的主要治疗措施是尽早诊断和及时停药并给予一定的保肝治疗,学者们在不断探索合理有效的治疗药物。

硫普罗宁是含游离巯基的甘氨酸衍生物,能降低肝细胞线粒体 ATP 酶活性,升高细胞内 ATP 的含量,改善肝细胞功能,参与肝细胞物质代谢,维持血液及肝细胞内谷胱甘肽浓度,抑制线粒体过氧化脂质形成,保护肝细胞膜;同时可通过提供巯基产生多种药理作用,增加肝脏解毒功能,对抗肝损害;在体内通过参与嘌呤类核苷酸的合成促进肝细胞再生。

DILD 时肝细胞坏死或肝细胞膜的通透性增加,致使血清酶活性增高。肝细胞损害的敏感指标 ALT 和 AST 常常升高,反映胆红素代谢障碍的 SB 升高,正常反映胆道损伤的 ALP,GGT,LDH 在胆汁淤积时升高。白蛋白是肝细胞合成功能的最好尺度^[7]。本研究发现,硫普罗宁治疗药物性肝病时

治疗组与对照组在显效率及总有效率上有显著差异,大多数患者临床症状明显改善,对肝功能的复常有明显的作用,总有效率达 89.5%。硫普罗宁通过保护肝细胞膜和改善肝细胞功能使转氨酶和胆红素恢复,使 ALP,GGT,LDH 逐渐恢复,硫普罗宁通过促进肝细胞再生使肝细胞合成功能恢复,血清白蛋白升高。研究中,不良反应轻且发生机率小,且停药后可自行缓解。

综上所述,硫普罗宁在药物性肝损害的治疗中,而且安全,患者的耐受性好,可作为目前治疗 DILD 的理想药物。

参考文献

- [1] Teschke R. Drug-induced liver diseases[J]. J Gastroenterol, 2002, 40: 305-326.
- [2] 梁扩寰. 肝脏病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1995, 750-768.
- [3] Vasco A, Maria J, Rui MM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of a drug-induced hepatitis[J]. Hepatology, 1997, 26(3): 664.
- [4] 姚光弼. 重视药物性肝病的研究[J]. 肝脏, 2001, 6: 1.
- [5] Hoyumpa AM, Schenker S. Is glucuronidation truly preserved in patients with liver disease? [J]. Hepatology, 1991, 13: 786-795.
- [6] Thai KE, Sinclair RD. Spironolactone-induced hepatitis[J]. Australas J Dermatol, 2001, 42: 180-182.
- [7] Scheig R. Evaluation of tests used to screen patients with liver disorders[J]. Prim Care, 1996, 23: 551-560.