

# 还原型谷胱甘肽与异甘草酸镁治疗儿童传染性单核细胞增多症所致轻中度肝酶异常的临床疗效与影响因素研究

邵淑容, 余跃, 陈漪(宁波市妇女儿童医院药剂科, 浙江 宁波 315012)

**摘要:** 目的 评价还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)与异甘草酸镁(magnesium isoglycyrrhizinate, YGC)在儿童传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)所致肝酶异常的临床疗效。方法 采用回顾性研究, 将5年收集的儿童IM病例171例分为GSH组、YGC组和联用组。首先对各组病例背景均衡性进行分析, 考察各组患儿疾病的恢复情况。其次, 比较分析各组用药前后肝酶指标。最后, 将组间有显著差异的单因素纳入多重线性回归分析中, 评价影响肝酶异常的组内因素。结果 3组治疗肝酶异常的综合疗效恢复率无显著性差异, 但YGC组降低谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平较联用组显著, 降低异常淋巴细胞(abnormal lymphocyte, AL)水平较GSH组显著( $P<0.05$ )。另外对GSH组的相关数据进行多重线性回归分析, 体质量和用药时间对肝酶ALT的下降程度有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 临床常用剂量3~5 mg·kg<sup>-1</sup>的YGC改善IM所致儿童的轻中度肝酶异常疗效显著; GSH降低异常肝酶的程度可能与体质量和用药时间有关。

**关键词:** 还原型谷胱甘肽; 异甘草酸镁; 儿童传染性单核细胞增多症; 肝酶异常

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)18-2258-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.18.017

引用本文: 邵淑容, 余跃, 陈漪. 还原型谷胱甘肽与异甘草酸镁治疗儿童传染性单核细胞增多症所致轻中度肝酶异常的临床疗效与影响因素研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(18): 2258-2263.

## Study on Clinical Efficacy and Influencing Factors of Reduced Glutathione and Magnesium Isoglycyrrhizinate in the Treatment of Mild to Moderate Abnormal Liver Enzymes Caused by Infectious Mononucleosis in Children

SHAO Shurong, YU Yue, CHEN Yi(Department of Pharmacy, Ningbo Women & Children's Hospital, Ningbo 315012, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the clinical efficacy of reduced glutathione(GSH) and magnesium isoglycyrrhizinate (YGC) in abnormal liver enzymes caused by infectious mononucleosis(IM) in children. **METHODS** Through retrospective study, 171 cases of IM children in five years were distributed into GSH group, YGC group and combination group. Firstly, background balance of each group was analyzed, disease recovery among three groups was investigated. Secondly, liver enzyme indexes before and after medication were compared. In the end, the single factor which had significant differences was included into multiple linear regression analysis, and factors within a same group influencing protection effect of hepatic protectant for liver enzyme abnormality were evaluated. **RESULTS** There was no significant difference in the recovery rate of three groups in the treatment of liver enzyme abnormality, but YGC group had alanine aminotransferase(ALT) level significantly lower than that of combination group, and abnormal lymphocyte(AL) level significantly lower than that of the GSH group( $P<0.05$ ). In addition, multiple linear regression analysis of the GSH group showed that weight and medication duration had statistical significance in the decreasing of liver enzyme ALT( $P<0.05$ ). **CONCLUSION** The 3~5 mg·kg<sup>-1</sup> of YGC, a commonly used clinical dose, improve mild and moderate liver enzyme abnormality caused by IM in children significantly. The degree of GSH reduce liver enzyme abnormality may be related to body weight and medication duration.

**KEYWORDS:** reduced glutathione; magnesium isoglycyrrhizinate; infectious mononucleosis in children; liver enzyme abnormality

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是由EB病毒(Epstein-Barr virus)所致传染性疾 病, 在儿童及青少年人群更易发生。IM大多具有 自限性且伴有多器官损害的典型症状, 其中肝脏也 是最常受累的器官, 约10%患者出现肝肿大, 肝 功能损伤者高达三分之二<sup>[1]</sup>。还原型谷胱甘肽

(glutathione, GSH)是一种含有三肽类的化合物, 临床广泛用于治疗各种酒精、病毒、化疗药物以 及某些化学物质、手术损伤所导致的肝损伤<sup>[2-4]</sup>。 在2015年的中华医学会肝病学会药物性肝病 学组公布的药物性肝损伤诊治指南和一些临床循 证医学证据中, 强烈推荐异甘草酸镁(magnesium

基金项目: 宁波市科技计划项目(2019C50089)

作者简介: 邵淑容, 女, 硕士, 中级药师 Tel: (0574)83887054

E-mail: shaoshurong1988@163.com

isoglycyrrhizinate, YGC)和其他甘草酸类制剂用于治疗谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)明显升高的急性肝细胞型或混合型药物性肝损伤<sup>[5-6]</sup>。关于2种护肝药在治疗儿童IM中临床疗效以及药物剂量选择问题,未曾有相关文献报道。笔者通过整理宁波市妇女儿童医院近5年2种护肝药治疗儿童IM引起肝酶异常病例,为评价护肝药在儿童临床应用中的疗效评价和剂量选择方面提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般材料

共纳入2014年1月—2018年12月宁波市妇女儿童医院住院儿童171例,均符合小儿IM诊断标准<sup>[7]</sup>,均伴有肝酶异常。ALT、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(adenosine triphosphate, ALP)和胆红素是肝损伤的标志物,《2016年美国胃肠病学会临床指南:异常肝生化指标的评估》<sup>[8]</sup>中对肝损伤的定义:AST、ALT升高的临界值定义为 $<2\times$ 正常上限(upper limit normal, ULN)。轻度升高:2~5×ULN;中度升高:5~15×ULN;重度升高: $>15\times$ ULN;极重度升高: $>10\,000\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ,本实验纳入病例均为低中度肝酶异常患儿。排除TORCH感染及先天性代谢疾病等影响肝功能的疾病。将患儿按照住院期间应用护肝药的种类分为3组,分别为GSH组、YGC组和联用组(包含以上2种护肝药)。其中GSH组81例、YGC组43例、联用组47例。首先对3组儿童在年龄、性别、体质量等方面进行背景均衡性分析。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 患儿收住入院后予对症支持治疗,并予维生素C、维生素B<sub>6</sub>等改善肝脏血液循环和肝细胞功能。GSH组在上述基础上加注射用还原型GSH(阿拓莫兰,重庆药友制药有限责任公司),根据儿童体质量分别选择0.3, 0.6 g或者1.2 g(由于说明书中并未对儿童的用法用量做统一规定,故临床上儿科医师会根据儿童体质量、年龄以及肝酶升高程度综合选择儿童护肝药的剂量,临床上一般剂量选择为, $\leq 6$ 岁,0.3 g;6~14岁,0.6 g; $\geq 14$ 岁,1.2 g),分别加入5%GS 100 mL静脉滴注,每日1次。YGC组在上述基础上加用YGC(天晴甘美,正大天晴药业集团股份有限公司),儿童应用剂量为3~5 mg·kg<sup>-1</sup>,加入10%葡萄糖溶液(glucose solution, GS) 100 mL静脉滴注,每日1

次。联用组在上述基础上加用还原型GSH(阿拓莫兰,重庆药友制药有限责任公司)和YGC(天晴甘美,正大天晴药业集团股份有限公司)。还原型GSH根据儿童体质量分别选择0.3, 0.6 g或者1.2 g,分别加入5%GS 100 mL静脉滴注,每日1次。YGC儿童应用剂量为3~5 mg·kg<sup>-1</sup>,加入10%GS 100 mL静脉滴注,每日1次。

**1.2.2 疗效判断** 定期监测肝功能的变化,包括的肝酶指标及正常范围如下:ALT 9~50 U·L<sup>-1</sup>, AST 15~40 U·L<sup>-1</sup>, ALP 50~356 U·L<sup>-1</sup>,  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GGT)7~45 U·L<sup>-1</sup>。另外,根据肝酶的恢复程度,又分为显效、有效和无效。3组患儿均在应用护肝药约1周的时间复查相应的血常规、肝功能等临床指标。显效指治疗前异常的2个肝酶指标(ALT和AST)全部恢复至正常水平;有效指虽未完全恢复,但肝酶指标较基线下降程度 $>50\%$ ;无效指肝酶指标无明显变化或改善未达到以上显效和有效标准者。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0软件处理,实验各组中构成比资料采用 $\chi^2$ 检验; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义;计数资料均用 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后指标进行配对 $t$ 检验;各组数据总有效率的比较首先采用R $\times$ C资料的 $\chi^2$ 检验, $P$ 为确切概率。

对护肝药组进行多重线性回归分析,根据住院时间、性别、年龄、体质量、GSH的用药剂量和用药时间预测肝酶ALT的下降程度。通过绘制部分回归散点图和学生化残差与预测值的散点图,判断自变量和因变量之间是否存在线性关系。

## 2 结果

### 2.1 患者背景特点

根据纳入病例标准为ALT $>2\times$ ULN,本研究共纳入171例小儿IM,其中男患儿共78例,女患儿共93例。各组男女患儿的人数见表1。首先对3组的住院时间进行分析,GSH组住院时间明显低于YGC组和联用组( $\chi^2=4.87, P=0.009$ )。其次对各用药组的用药时间进行分析,无明显差别( $\chi^2=2.79, P=0.064$ )。

3组在男女患儿的构成比上,差异无显著性( $\chi^2=0.29, P=0.865$ )。按年龄将患儿按年龄分为3组,分别为 $\leq 3$ 岁组,3~6岁组, $\geq 6$ 岁组。3组病例在3个年龄区间的患儿人数比例无显著性差异( $\chi^2=1.04, P=0.904$ )。3个用药组的患儿体质量

≤15 kg, 15~25 kg, ≥25 kg 3个区间的分布无显著性差异( $\chi^2=0.629, P=0.960$ )。最后对各组患者入院时的 EB IgG/IgM 和巨细胞 IgG/IgM 进行分析, 除 3 组 EB IgM 阳性数有显著性差异外( $\chi^2=8.837, P=0.012$ ), 其他指标均无明显区别。

表 1 各护肝药组患者基本特征比较

Tab. 1 Comparison of the basic characteristics of patients with liver protector

项目	GSH 组	YGC 组	联用组	统计值	P 值
住院时间/d	10.63±1.92	11.788±2.36	11.66±3.09	4.87	0.009 <sup>1)</sup>
用药时间/d	7.05±2.76	8.09±3.41	8.21±3.23	2.79	0.064
性别(男/女)/例	36/45	19/24	23/24	0.29	0.865
年龄/例					
≤3 岁	19	13	12		
3~6 岁	30	13	15	1.04	0.904
≥6 岁	32	17	20		
体质量/例					
≤15 kg	22	14	15		
15~25 kg	42	21	22	0.63	0.960
≥25 kg	17	8	10		
入院前病程/d	5.36±2.64	4.79±2.44	5.68±3.14	1.218	0.298
药物食物过敏/例	1	2	0	/	/
合并疾病种数/个	1.16±0.75	1.44±1.05	0.98±0.74	3.521	0.032 <sup>1)</sup>
肝功能轻/中度异常/例	59/22	31/12	29/18	3.390	0.184

注: <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; “合并疾病”主要有支气管炎、扁桃体炎、肺炎支原体感染、肺炎衣原体感染、巨细胞病毒感染和急性上呼吸道感染等。  
Note: <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; “coexisting diseases” included bronchitis, tonsillitis, mycoplasma pneumoniae infection, chlamydia pneumoniae infection, cytomegalovirus infection and acute upper respiratory tract infection, etc.

## 2.2 肝功能恢复情况

2.2.1 IM 疾病指标和肝酶指标 ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GGT 的变化情况 分别统计了 3 个 IM 用药组的临床治疗前后的疾病评价指标, 如发热时间, 有

无咽峡炎、颈部淋巴结肿大, 有无肝脾肿大情况, 有无皮疹、鼻塞、眼睑浮肿以及血象情况如白细胞、淋巴细胞百分比及异常淋巴细胞百分比等。临床检验数据显示, 3 个用药组的临床症状在入院时无明显差异: GSH 组、YGC 组和联用组纳入病例咽峡炎的发生率均为 100%; 肝脾肿大的发生率相近, 均在 65%左右(3 组的临床症状发生率分别为 67.9%, 72.09%和 65.96%); 眼睑浮肿的发生率均>40%(3 组的临床症状发生率分别为 43.21%, 51.16%和 44.68%); 皮疹的发生率也在 10%~20%内(3 组的临床症状发生率分别为 12.35%, 18.60%和 10.64%); 而鼻塞症状的发生率, 联用组的发生率稍低于 GSH 组和 YGC 组(3 组的临床症状发生率分别为 14.81%, 11.63%和 2.13%)。出院时症状全部好转。关于发热时间、血象情况的变化情况见表 2。数据显示, YGC 组在治疗后降低异常淋巴细胞(abnormal lymphocyte, AL)水平较 GSH 组显著( $P<0.05$ )。发热时间、白细胞数值和淋巴细胞百分比在治疗前后, 3 组之间均无显著性差异。疾病治疗前 3 组肝酶指标 ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GGT 无显著性差异。治疗后, YGC 组降低 ALT 水平较联用组显著, 见表 2。

2.2.2 综合疗效 纳入 GSH 组、YGC 组和联用组的 IM 患儿例数分别为 81 例、43 例和 47 例。笔者以肝酶 ALT 和 AST 的水平分别统计了治疗终点时护肝药各组的显效、有效和无效例数。总有效例数=显效+有效, 总有效率=总有效例数/总例数 $\times 100\%$ , 经  $2 \times 2$  的  $\chi^2$  分析, 各组的总有效率无显著性差异( $\chi^2=0.16, P=0.92$ )。护肝药各组的显效、有效和无效例数及百分率结果见表 3。

表 2 治疗前后 3 组疾病情况与肝酶指标转归情况的比较

Tab. 2 Comparison of 3 groups before and after treatment with the outcome of liver enzyme index

检查项目	用药前			用药后		
	GSH 组	YGC 组	联用组	GSH 组	YGC 组	联用组
发热时间/d	3.37±2.96	3.81±3.12	4.24±3.52	1.86±1.90	2.56±2.14	2.30±2.06
WBC/ $10^9 \cdot L^{-1}$	18.40±13.24	17.16±9.03	16.42±6.47	7.87±2.43	7.54±2.24	7.77±3.10
LY/%	68.23±9.35	67.25±8.20	70.05±8.98	71.63±8.56	68.10±13.44	70.04±11.94
AL/%	11.65±7.13	9.81±6.29	11.44±7.34	4.40±3.46	3.00±2.90 <sup>1)</sup>	3.32±3.76
ALT/U·L <sup>-1</sup>	198.57±95.33	193.41±96.19	234.55±105.89	78.83±52.27	61.16±39.58 <sup>2)</sup>	85.77±65.35
AST/U·L <sup>-1</sup>	162.84±112.51	164.53±92/78	177.89±101.30	66.19±30.87	59.12±27.25	71.34±49.49
ALP/U·L <sup>-1</sup>	365.14±157.92	349.23±141.38	386.47±140.73	262.09±89.48	248.60±89.16	284.87±87.54
$\gamma$ -GGT/U·L <sup>-1</sup>	103.30±73.73	99.67±80.94	119.15±89.85	70.73±42.85	66.88±56.33	80.98±55.42

注: 与 GSH 组相比, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; 与联用组相比, <sup>2)</sup> $P<0.05$ 。WBC—白细胞计数; LY—淋巴细胞。

Note: Compared with GSH group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; compared with combination-group, <sup>2)</sup> $P<0.05$ . WBC—white blood cell count; LY—lymphocyte.

表 3 治疗后肝功能综合疗效情况比较

Tab. 3 Comparison of therapeutic effect of liver function after treatment

组别	例数	显效/例	有效/例	总有效率/%	$\chi^2$	P 值
GSH 组	81	9	43	64.20		
YGC 组	43	7	22	67.44	0.16	0.92
联用组	47	5	25	63.83		

### 2.3 肝酶恢复情况与 GSH 组内各因素的多重线性回归分析

本研究采用多重线性回归, 根据住院时间、性别、年龄、体质量、GSH 的用药剂量和用药时间预测肝酶 ALT 的下降程度。通过绘制部分回归散点图和学生化残差与预测值的散点图, 判断自变量和因变量之间的线性关系。

已验证研究观测值之间相互独立 (Durbin-Watson 检验值为 1.406); 并通过绘制学生化残差与未标化的预测值之间的散点图, 证实数据具有等方差性。年龄和体质量存在多重共线性。异常值检验中, 81 组数据中仅有 1 组数据存在学生化删除残差 > 3 倍标准差的观测值, 已删除。数据杠杆值均 < 0.2, 也没有 Cook 距离 > 1 的数值。Q-Q 图提示, 研究数据满足正态假设。

回归模型具有统计学意义  $F(6,74)=3.088(P=0.009)$ , 调整  $R^2=0.135$ 。纳入模型的 2 个自变量, 体质量和用药时间对肝酶 ALT 的下降均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 具体结果见表 4。

表 4 GSH 组 ALT 降低水平的多重线性回归结果

Tab. 4 Multiple linear regression results of reduced ALT levels in GSH group

变量	系数	标准差	标化系数	P 值
用药时间	11.728	3.738	0.326	0.002
体质量	2.402	1.126	0.221	0.036

## 3 讨论

2016 年儿童用药安全调查报告白皮书指出, 截止至 2014 年, 中国 0~14 岁儿童人数为 2.3 亿, 占全国人口总数的 16.5%。而目前我国现有的约 3 500 多个药物制剂品种中, 儿童药物剂型占比 < 2%。另外, 由于缺乏儿童临床试验数据, 导致儿童的用药安全风险增加。故本研究通过宁波市妇女儿童医院近 5 年 IM 患儿护肝药的临床数据分析, 尝试评价临床常用护肝药 GSH 与 YGC 在 IM 导致的轻中度肝酶异常疗效问题, 同时探索影响 GSH 降低异常肝酶程度的临床影响因素。

IM 是由 EB 病毒所导致的急性、自限性传染病。伴有发热、头痛、肝脾淋巴结肿大、黄疸等临床症状, 同时外周血淋巴细胞显著增多并出现异常淋巴细胞, 嗜异性凝集试验阳性等。在以上诸多并发症中, 肝损伤发生率高达 75%<sup>[7]</sup>, 而损伤的机制则是 EB 病毒相继激活体内的 B 细胞和 T 细胞, 紧接着由淋巴单核细胞大量良性增生和广泛地组织浸润、集结, 使其失去正常结构。IM 在儿童的临床症状中主要表现为 ALT、AST 的显著升高。同时, 有一部分患儿有可能转变成黄疸。引起这些并发症或者肝损的易感因素有高龄、性别、乙酰化状态慢代谢、营养不良和肝脏疾病患病史。然而, 对于 IM 疾病中伴随的肝损仍然缺乏明确的诊断试验和治疗方法。对于 IM 诱导肝损产生机制也缺乏明确的认识, 但病毒极有可能介导以上肝损的发生发展过程。

IM 伴有肝损的患儿, 临床上经常应用的护肝药主要有 GSH 和 YGC, YGC 在诸多指南及共识中被推荐用于治疗成人慢性肝炎和化疗药物性肝损, 且经过多中心、随机、双盲、安慰剂平行的全国范围的对照临床研究<sup>[9-10]</sup>。而研究中对儿童 IM 所致肝损伤的治疗亦未进行具体推荐, 临床肝损伤的治疗一般多为经验性治疗。

本研究旨在评价临床常用护肝药 GSH 和 YGC 在小儿 IM 后急性轻、中度肝酶异常的疗效及安全性。笔者查阅 GSH 和 YGC 的说明书, 其中并未对儿童给药剂量进行详细说明, 而已有的研究报道对儿童的急性肝损伤的用药剂量差别很大<sup>[2-11]</sup>。临床上习惯性根据患儿的肝酶异常程度给予不同剂量的护肝药, 亦或是联用 2 种护肝药。故本研究的目的之一为通过临床 5 年儿童 IM 病例的整理与分析, 在 3 组病例疾病主要指标恢复一致的前提下, 探究单种护肝药(GSH 或 YGC)与 2 种护肝药联用护肝效果的优劣性。从而为儿童临床用药提供循证医学证据, 更科学合理指导儿童临床用药。

本研究根据 IM 的诊断指南, 首先统计了 3 个 IM 用药组的临床治疗前后的疾病评价指标, 3 个用药组纳入病例的临床症状在入院时无明显差异, 出院时症状全部好转。另临床数据显示, 发热时间、白细胞数值和淋巴细胞百分比在治疗前后, 3 组之间均无显著性差异, 仅有 YGC 组在治

疗后降低 AL 水平较 GSH 组显著,但也在正常范围。3 个护肝药组在疾病恢复程度一致的情况下,笔者接着又分析了它们的肝酶变化情况。在入院疾病治疗前,3 组肝酶指标 ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GGT 无明显差别。入院治疗结束后,YGC 组降低 ALT 水平较 GSH 组显著。然后笔者继续分析了 3 个护肝药组的降低肝酶的差值,虽然方差分析结果无显著性差异( $F=1.320, P=0.270$ ),但联用组 ALT 治疗后差值( $148.79\pm 98.10$ )大于 GSH 组( $119.74\pm 99.42$ )与 YGC 组( $132.05\pm 93.86$ ),故本研究结果表明,YGC 治疗 IM 引起的轻中度肝酶异常的效果优于 GSH。至于 2 种护肝药联用是否优于单种护肝药,有待临床病例的增加,或者更多的多中心的随机对照试验的验证。

其次,本研究初步探究了护肝药治疗 IM 引起轻中度肝酶异常临床恢复的影响因素。考虑到 YGC 组和联用组病例数过少,且宁波市妇女儿童医院患儿的 YGC 剂量均在  $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  研究内,而 GSH 的剂量范围则为  $13\sim 57\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,范围较大且临床缺乏统一的剂量推荐,故本研究仅探究了 GSH 影响肝酶异常的临床影响因素。考虑到用药剂量范围大,为了更合理地指导临床用药,故将其分为 4 个剂量组,分别为  $\leq 20, 20\sim 30, 30\sim 40$  和  $\geq 40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组,并纳入多重线性分析的自变量之一。另外本研究中采用 ALT 的变化作为评价肝脏恢复疗效的多重线性分析的因变量。因反映肝实质损害的指标主要包括 ALT、AST 等<sup>[12-14]</sup>,其中 ALT 是最常用的敏感指标,1%的肝细胞发生坏死时,血清 ALT 水平即可升高 1 倍。AST 持续升高,数值超过 ALT 往往提示肝实质损害严重,是慢性化程度加重的标志<sup>[15]</sup>。另将住院时间、性别、年龄、体质量和用药时间作为多重线性分析的其他考量因变量<sup>[16]</sup>。通过绘制部分回归散点图和学生化残差与预测值的散点图,判断自变量和因变量之间存在线性关系。其次,验证研究观测值之间相互独立且数据具有等方差性,满足正态假设。回归模型具有统计学意义  $F(6,74) = 3.088(P=0.009)$ ,调整  $R^2=0.135$ 。最终纳入模型的 2 个自变量体质量和用药时间对肝酶 ALT 的下降均有统计学意义( $P<0.05$ ),且均成正相关。说明在纳入本次调查的病例,患儿体质量越大,用药时间越长,患儿的肝药酶恢复越快。在患者方面,

患儿体质量越大,肝脏的自我恢复能力越强。另外一方面,用药时间长,说明药物也起到一定的治疗效果。以上这些推断也有待更多的肝损指标的纳入,更大的临床病例数量以及多中心临床试验的参与来验证。

同时本研究也存在一些问题。如本研究仅从肝酶指标评价肝损伤的程度,评价指标过于单一。如何更客观、全面地评价肝脏损伤以及肝脏功能恢复,有待进一步完善。另外,本实验在设计上,由于临床 IM 所致的轻中度肝酶异常均采用护肝药治疗,且尚缺乏通过大规模多中心试验验证的阳性护肝药,故本回顾性研究缺乏空白对照组或阳性对照组。最后,本研究纳入多重线性分析的因素尚未触及更精细的药物代谢的指标,如各种基因型的肝药酶指标,相信随着科技的发展,临床护肝一定会给患儿提供更个性化的给药方案,从而提高疾病的治愈率和减少并发症的发生率。本研究的创新点为纳入病例肝酶异常程度一致且例数较多,回顾性分析年数长。另外本研究首次比较了 GSH 治疗儿童 IM 引起轻中度肝酶异常疗效可能的临床因素,为儿科医师临床护肝药的应用提供一定的指导与参考。

综上,临床常用剂量( $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )YGC 改善 IM 所致儿童轻中度肝酶异常更显著;另外 GSH 的临床疗效可能与体质量与用药时间有关。

## REFERENCES

- [1] CAO Z X, ZHAO Z F, ZHAO X F. Effect of Compound Glycyrrhizin Injection on liver function and cellular immunity of children with infectious mononucleosis complicated liver impairment [J]. *Chin J Integr Med*, 2006, 12(4): 268-272.
- [2] ZHANG C J, LIU Z J, MENG X Y. Clinical effects of reduced glutathione on the treatment of chronic hepatitis B in children [J]. *Clin Med(临床医学)*, 2006, 26(2): 8-9.
- [3] MA K J, LI Y, ZHANG P J. Protection of reduced glutathione to postoperative liver function in patients with partial hepatectomy [J]. *J Jiangsu Univ(江苏大学学报英文版)*, 2009, 19(2): 111-113.
- [4] WANG Y. A clinical observation on the extension of Moran children with liver damage indexes and the course of [J]. *Jilin Med J(吉林医学)*, 2014, 35(25): 5594-5595.
- [5] CHENG C W. Diagnosis and treatment guideline on drug-induced liver injury [J]. *Chin J Viral Dis(中国病毒病杂志)*, 2015, 5(5): 321-341.
- [6] YU M X, LI Z W, YANG W H. Meta-analysis of clinical efficacy and safety of diammonium glycyrrhizinate in treatment of patients with drug-induced liver injury [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(4): 378-384.

- [7] 沈晓明, 王卫平. 儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [8] KWO P Y, COHEN S M, LIM J K. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(1): 18-35.
- [9] MAO Y M, LUN L G, CAI X. Magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of chronic liver diseases with high ALT level: A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center, dose-finding study [J]. *Chin Hepatol(肝脏)*, 2009, 12(14): 442-445.
- [10] QIN S K, YANG L Q, WANG K M. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection to prevent chemotherapy-induced acute liver injury(MAGIC-301): A multicenter, randomized, controlled clinical study [J]. *Chin Clin Oncol(临床肿瘤杂志)*, 2017, 22(2): 97-106.
- [11] HUANG C F, LI X Y, WANG P Q. A clinical observation of reduced glutathione combined with glucuro lactone for acute hepatic dysfunction in children [J]. *J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志)*, 2014, 20(11): 28-30.
- [12] WANG H Y, LIU Y Q, TIAN L, et al. New progress in omics biomarkers of drug-induced liver injury [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2019, 38(1): 10-14.
- [13] CHENG J, CAO D. Analysis of 30 cases of rivaroxaban-induced liver injury in literature [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2019, 28(2): 249-251.
- [14] LIU X Q, WU W X, GENG X C, et al. Research progress of biomarkers of drug-induced liver injury [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2018, 27(1): 47-52.
- [15] YANG Y T, YAN L T, CHEN H. An excerpt of ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries [J]. *J Clin Hepatol(临床肝脏病杂志)*, 2017, 33(4): 632-637.
- [16] HU X J, LI L K, GUO D X. Principal component logistic regression analysis in relationship between drugs for pregnancy-induced hypertension syndrome and pregnancy outcome [J]. *J Math Med(数理医药杂志)*, 2013, 26(4): 434-436.

收稿日期: 2019-08-28  
(本文责编: 曹粤锋)

中国现代应用药理学  
http://www.chinjmaph.com