

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.24.1301

·论著·

天晴甘平与复方甘草酸单胺对白血病化疗患者肝脏的保护作用

赵晓亮¹, 刘东芳¹, 张宝琴², 赵文喆³, 甘 静², 郑雅珍¹, 张成侠¹, 冯志刚¹, 刘艳芬¹, 訾建杰¹, 刘 欣¹
(唐山市人民医院血液科¹、检验科²、科教科³, 河北 唐山 063000)

【摘要】目的 探讨天晴甘平(甘草酸二铵肠溶胶囊)与复方甘草酸单胺对白血病化疗患者肝脏的保护作用。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2014 年 12 月我科收治的 52 例白血病化疗后出现药物性肝功能损害患者, 随机将其分为观察组与对照组各 26 例, 观察组采用天晴甘平治疗, 对照组采用复方甘草酸单胺注射液治疗, 两组持续治疗 14 d。观察两组患者的临床疗效、症状改善及药物毒副作用。**结果** 观察组的治疗总有效率为 88.4%, 明显高于对照组的 65.4%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗 7 d、14 d 后, 观察组患者的谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)值改善均明显优于同期对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后周身无力、消化系统表现以及肝区隐痛等临床症状恢复用时均比对照组有明显缩短, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组未出现明显不良反应, 而对照组出现 4 例, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 天晴甘平治疗白血病化疗后药物性肝功能损害的临床疗效优于复方甘草酸单胺注射液, 且其具有快速改善症状、药物副作用低等优点, 值得临床推广应用。

【关键词】 天晴甘平; 复方甘草酸单胺注射液; 白血病; 药物性肝损

【中图分类号】 R733.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2015)24—3598—03

Effect of glycyrrhizic acid diamine capsules and compound ammonium glycyrrhetate on liver protection in patients with leukemia undergoing chemotherapy. ZHAO Xiao-liang¹, LIU Dong-fang¹, ZHANG Bao-qin², ZHAO Wen-zhe³, GAN Jing², ZHENG Ya-zhen¹, ZHANG Cheng-xia¹, FENG Zhi-gang¹, LIU Yan-fen¹, ZI Jian-jie¹, LIU Xin¹. Department of Hematology¹, Department of Clinical laboratory², Department of Science and Education³, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the liver protective effect of TianQingGanPing (glycyrrhizic acid diamine capsules) and compound ammonium glycyrrhetate in patients with leukemia undergoing chemotherapy. **Methods** A total of 52 patients of leukemia with drug-induced liver injury after chemotherapy from January 2012 to December 2012 were randomly divided into observation group ($n=26$) and control group ($n=26$). The observation group was treated with glycyrrhizic acid diamine capsules, and the control group was treated with compound ammonium glycyrrhetate injection. The two groups were both treated for 14 d. The clinical curative effect, symptom improvement, drug side effects were observed. **Results** The total effective rate was 88.4% in the observation group and 65.4% in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After 7 d, 14 d of treatment, the improvements in alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) value of the observation group were significantly better than those in the control group at the same period ($P<0.05$). In the observation group, the recovery times of body-weakness, digestive system and clinical symptom such as liver area ache after treatment were significantly shorter, compared with those of the control group ($P<0.05$). The observation group did not appear obvious adverse reactions, while the control group had 4 cases of adverse reactions, with statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Glycyrrhizic acid diamine has better clinical curative effect in the treatment of drug-induced liver injury after chemotherapy in patients of leukemia than compound ammonium glycyrrhetate, which can improve symptoms fast and has low drug side effects. It is worthy of clinical popularization and application.

【Key words】 Glycyrrhizic acid diamine capsules; Compound ammonium glycyrrhetate injection; Leukemia; Drug-induced liver damage

化疗是白血病目前最常使用的治疗方法, 但化疗药物在杀灭白血病细胞的同时, 对患者肝脏损害通常也不可避免。因此, 如何保护白血病化疗中的肝脏, 是每一位血液科医生要重点考虑的。甘草酸制剂可以抗炎、抗氧化、保护肝细胞及细胞器, 具有明显改善

肝脏功能的作用^[1]。目前甘草酸制剂有很多种, 对化疗后药物性肝损的防治疗效也不尽相同。笔者将天晴甘平(甘草酸二铵肠溶胶囊)与复方甘草酸单胺分别应用于白血病化疗后药物性肝功能损害治疗中, 以全面评价这两种甘草酸制剂对化疗后肝脏保护的作

基金项目: 河北省卫生厅项目(编号: 20150979)

通讯作者: 刘东芳。E-mail: tsliudongfang15@163.com

用,为临床选择用药提供可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2014年12月我科收治的白血病化疗后药物性肝损害患者52例,按照数字表法随机分为观察组与对照组各26例。观察组中男性16例,女性10例;年龄18~65岁,平均(48.2±9.3)岁;急性髓细胞白血病(AML)19例,急性淋巴细胞白血病(ALL)7例。对照组中男性17例,女性9例;年龄18~65岁,平均(47.6±8.5)岁;AML20例,ALL6例。两组在年龄、性别比、疾病类型等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例筛选 (1)入组标准:均符合急性白血病MICM分型的诊断标准^[2];进行联合化疗前检查各项常规理化指标均正常,尤其是肝脏功能指标无异常,乙肝病毒标志物(-),肝脏彩超无特殊等;联合化疗结束后患者出现谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)或ALP检测值超过正常上限值2倍,且低于10倍,或/和T-Bil升高,且小于85.5 μmol/L,即表明符合轻度肝损伤诊断标准^[3];采取常规联合化疗方案,所运用的联合化疗药物包括MTX、DNR、ADM、CTX等;同类型急性白血病患者化疗用药方案相同或相似;对本组研究知情并自愿参加,并经医院伦理委员会讨论通过。(2)排除标准:①非联合化疗导致的肝功能损害,如乙肝、酒精性肝炎、肝硬化等;②各种严重的感染以及胆道系统疾病者;③心肺功能严重障碍者;④非血液系统的其他恶性肿瘤者;⑤化疗药物过敏者;⑥严重精神疾病者。

1.3 方法

1.3.1 观察组 自血液检查提示肝脏功能损害日起,采用甘草酸二铵肠溶胶囊(商品名:天晴甘平,江苏正大天晴药业股份有限公司生产,国药准字H20040628)口服,150 mg/次,3次/d。持续治疗14 d。

1.3.2 对照组 自血液检查提示肝脏功能损害日起,采用复方甘草酸单胺注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司生产,国药准字H32025767)60 ml溶入到250 ml的5%葡萄糖液或者0.9%的氯化钠溶液中,以静脉缓慢滴注,1次/d。持续治疗14 d。

1.4 观察指标 观察两组患者治疗前、治疗7 d、14 d时的症状表现、肝功能、体征、药物副反应等指标变化情况。患者的症状以及体征主要包括周身无力、消化道系统表现(如恶心、呕吐、腹胀等)、肝区隐痛等;肝功能指标主要为AST、ALT、总胆红素(T-Bil)。

1.5 疗效判定 采用世界卫生组织(WHO)所制

定的化疗药物肝脏损害分级标准进行评估损害程度。(1)显效:肝损临床症状基本消失,或者有显著的改善,ALT、T-Bil值达到正常,肝功能总体恢复至正常水平,机体状态良好;(2)有效:肝损临床症状有所缓解,ALT、T-Bil指标值比治疗之前降低了≥50%;(3)无效:肝损临床症状没有得到缓解或者症状越发严重,ALT、T-Bil指标值与治疗前比较,降低幅度<50%。治疗总有效率=显效率+有效率。

1.6 统计学方法 应用SPSS17.0统计学软件包进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用t检验,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的药物性肝功能损害恢复效果比较 观察组治疗总有效率为88.4%,明显高于对照组的65.4%,差异具有统计学意义($\chi^2=4.206, P<0.05$),见表1。

表1 两组患者的药物性肝功能损害恢复效果比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组(n=26)	16(61.5)	7(26.9)	3(11.6)	88.4
对照组(n=26)	10(38.5)	7(26.9)	9(34.6)	65.4

2.2 两组患者治疗前后各项肝功能指标变化情况比较 组间比较:两组患者入组时ALT、T-Bil、AST指标值比较,差异均无统计学意义($t=0.122, t=0.232, t=0.211, P>0.05$);观察组治疗7 d、14 d时ALT、AST指标值均明显低于同期对照组($t=4.423, t=4.036, t=4.015, t=4.253, P<0.05$),治疗后在T-Bil指标值方面比较,两组差异无统计学意义($t=0.743, t=0.331, P>0.05$)。组内比较:观察组治疗7 d、14 d时,患者ALT、T-Bil、AST指标值均比入组时有明显的降低,差异有统计学意义($t=5.536, t=4.886, t=6.214, \text{均 } P<0.05; t=4.653, t=4.245, t=5.114, P<0.05$);对照组在治疗7 d、14 d时,患者ALT、T-Bil、AST指标值均比入组时有明显的降低,差异有统计学意义($t=3.792, t=4.120, t=4.110, P<0.05; t=3.322, t=4.054, t=4.418, P<0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后肝功能ALT、T-Bil、AST指标变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ALT (U/L)	T-Bil (μmol/L)	AST (U/L)
观察组(n=26)	入组时	124.54±31.74	114.31±56.93	133.65±60.25
	治疗7d	72.36±23.80 ^a	52.31±41.36	68.10±52.54 ^a
	治疗14d	33.91±17.63 ^{a,b}	23.42±25.63	31.81±20.45 ^{a,b}
对照组(n=26)	入组时	121.54±33.11	113.35±59.22	131.42±51.84
	治疗7d	96.32±25.43 ^a	62.66±48.37	93.18±49.33 ^a
	治疗14d	45.25±21.03 ^{a,b}	23.98±22.50	57.51±36.53 ^{a,b}

注:与同期对照组比较,^a $P<0.05$;与同组入组时比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的症状及体征缓解情况比较 两组患者治疗后周身乏力、消化系统表现、肝区隐痛的缓解率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

0.05);观察组周身乏力、消化系统表现、肝区隐痛的恢复时间均比对照组明显缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗后的症状及体征缓解情况比较

组别	周身无力		消化系统表现		肝区隐痛	
	缓解率[例(%)]	恢复时间(±s,d)	缓解率[例(%)]	恢复时间(±s,d)	缓解率[例(%)]	恢复时间(±s,d)
观察组(n=26)	24(92.3)	6.1±4.0	25(96.2)	7.1±3.2	25(96.2)	8.0±3.4
对照组(n=26)	22(84.6)	8.6±4.7	23(88.5)	9.3±3.7	22(84.6)	10.5±4.5
t/χ ² 值	0.867	3.343	0.902	3.316	0.973	3.404
P值	0.143	0.016	0.128	0.019	0.085	0.011

2.4 药物不良反应 观察组患者未出现明显不良反应,对照组患者中脸部发生水肿3例(11.5%)、血压升高1例(3.8%),经处理后都恢复到正常。观察组不良反应率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.314, P<0.05$)。

3 讨论

众所周知,几乎所有的恶性肿瘤化疗药物都会对人体肝脏产生毒性,最终会导致不同程度的肝损害。化疗药物对肝脏的毒理作用主要包括中毒性损害与变态反应性损害,其中前者以微粒体酶机制、胆红素代谢机制、活性氧毒性机制为多见;后者则以肝脏特异性免疫抗体机制、细胞过度免疫机制、胆汁淤积因子作用等为主^[4]。一般而言,联合化疗后肝脏的损害有两种类型:一是体制性肝细胞损害,其机理在于人体自身对某些化疗药物或这些药物的各种中间代谢产物过度敏感;二是药物源性损害,机制在于化疗药物及其各种中间代谢产物在人体肝脏代谢过程中对肝脏细胞产生直接性破坏作用。这两种肝损害都最终导致肝脏细胞坏死、肝细胞脂肪变性、肝脏胆汁淤积以及肝脏内血管破坏^[5]。一旦出现肝损害,就会极大影响联合化疗的进程,甚至中断联合化疗。因此,如何有效的在联合化疗过程中积极保护肝脏细胞,尽可能减少化疗药物对肝脏的不良刺激,保障化疗顺利进行就显得尤为重要。

复方甘草酸单胺注射液的主要成分是甘草酸单胺,与肝脏的固醇代谢酶有较强的亲和作用,可以抑制皮质醇与醛固酮的灭活,从而发挥抗炎与保护细胞膜的作用,是以往最为常用的肝脏保护药物之一。而甘草酸二铵近年来也逐渐在临床使用,有研究显示,甘草酸二铵可以显著提高机体的抗炎能力,调节人体免疫功能,尤其可以保护肝脏细胞膜,使细胞膜稳定存在,并且可以改善人体胆红素代谢过程,防止肝脏出现纤维化进程^[6]。甘草酸二铵制剂较之前的甘草酸单胺具有更好的抗炎以及保护细胞膜作用。分子药理学显示,甘草酸具有高亲水性、高极性的大分子物质特性,传统的口服剂型人体肠道吸收率低,导致血

药浓度无法达到应有的治疗水平。而天晴甘平(甘草酸二铵肠溶胶囊)采取了特殊的制剂工艺,是甘草酸与磷脂结合形成的脂质复合体,这样极大的增加了药物的水溶性,有效利用口服甘草酸主要是人体肠道吸收的特质,制成特有的肠溶剂型,使得药物定点在肠道内有效释放,从而有利于药物有效成分的吸收,加强了药物的临床疗效^[7]。在本组两种药物临床对比结果中显示,采用天晴甘平治疗的观察组,临床治疗总有效率明显高于采用复方甘草酸单胺注射液治疗的对照组($P<0.05$),且观察组治疗7 d、14 d后ALT、AST指标值改善均明显优于对照组($P<0.05$)。在患者症状缓解时间、药物不良反应方面,观察组也明显优于对照组($P<0.05$),显示出天晴甘平独有的药效作用。

综上所述,天晴甘平治疗白血病化疗后药物性肝功能损害的临床疗效优于复方甘草酸单胺注射液,并且具有症状改善快速、药物副作用低等优点,值得临床推广应用。

参考文献

- 房澍名,龚新雷,秦叔达.新型甘草酸制剂防治抗肿瘤药物肝损伤的现状和进展[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(9): 833-841.
- Miyazaki M, Rosenblum JS, Kasahara Y, et al. Determination of enzymatic source of alanine aminotransferase activity in serum from dogs with liver injury [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2009, 60(3): 307-315.
- Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis [J]. Hepatology, 1997, 26(3): 664-665.
- Shi Q, Hong H, Senior J, et al. Biomarkers for drug-induced liver injury [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 4(2): 225-234.
- Tsuruoka N, Abe K, Wake K, et al. Hepatic protection by glycyrrhizin and inhibition of iNOS expression in concanavalin A-induced liver injury in mice [J]. Inflamm Res, 2009, 58(9): 593-594.
- 唐明珍,张松.甘利欣在治疗肿瘤化疗所致肝损害中的临床应用探讨[J].齐齐哈尔学院学报,2012,33(9): 1169-1170.
- 凌青霞,金宏慧,郑建铭,等.甘草酸二铵脂质复合物肠溶胶囊与甘草酸二铵胶囊对照治疗慢性病毒性肝炎687例荟萃分析[J].中华肝脏病杂志,2014,22(6): 411-415.

(收稿日期:2015-07-14)