

## 不同保肝药物对抗结核药致肝损伤的临床研究

楚廷坤<sup>1</sup> 韦先琼<sup>2</sup>

(1. 洪湖市血吸虫病专科医院, 湖北 洪湖 433200; 2. 洪湖市中医医院, 湖北 洪湖 433200)

**[摘要]** **目的:** 研究不同保肝药物对抗结核药致肝损伤患者促炎因子及抗炎因子失衡的影响。**方法:** 选取洪湖市血吸虫病专科医院于2018年7月至2019年12月期间收治的168例肺结核患者, 根据随机数字表法将其分为不保肝组(52例)、双环醇组(65例)及水飞蓟宾组(51例)。不保肝组接受常规抗结核治疗, 双环醇组在常规抗结核治疗基础上加入双环醇片治疗, 水飞蓟宾组在常规抗结核治疗基础上加入水飞蓟宾胶囊治疗, 比较各组的治疗效果。**结果:** 经治疗, 不保肝组患者肝损伤严重程度 $\geq 3$ 级占比多于水飞蓟宾组与双环醇组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 水飞蓟宾组患者的肝损伤严重程度 $\geq 3$ 级占比与双环醇组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不保肝组、水飞蓟宾组与双环醇组患者的不良反应发生率分别为11.53%、11.76%、10.77%, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗4周、8周后水飞蓟宾组与双环醇组的白细胞介素-17(IL-17)、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )均较治疗前提高, IL-10较治疗前降低, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。不保肝组患者治疗4周后IL-17、IFN- $\gamma$ 、IL-10较治疗前比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不保肝组患者治疗8周后IL-17、IFN- $\gamma$ 均较治疗前提高, IL-10较治疗前降低, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。且双环醇组患者治疗后4周后的IL-17、IFN- $\gamma$ 高于水飞蓟宾组, IL-10低于水飞蓟宾组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。双环醇组患者治疗8周后IL-17、IFN- $\gamma$ 、IL-10与水飞蓟宾组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:** 治疗早期双环醇片治疗效果优于水飞蓟宾胶囊, 但两种保肝药物均能取得较好的疗效, 诱导促炎因子分泌, 下调血中抗炎因子表达, 然而在缺乏循证医学依据时, 需谨慎使用保肝药物。

**[关键词]** 肺结核; 双环醇片; 水飞蓟宾胶囊

**[中图分类号]** R 521 **[文献标识码]** B

### Clinical Study of Different Hepatoprotective Drugs in Patients with Liver Injury Caused by Antituberculosis Drugs

CHU Ting-Kun<sup>1</sup>, WEI Xian-qiong<sup>2</sup>

(1. Honghu Specialized Hospital for Schistosomiasis, Hubei Honghu 433200; 2. Honghu Traditional Chinese Medicine Hospital, Hubei Honghu 433200)

**(Abstract)** **Objective** To study the effects of different hepatoprotective drugs on the imbalance of pro-inflammatory factors and anti-inflammatory factors in patients with liver injury caused by anti-tuberculosis drugs. **Methods** A total of 168 pulmonary tuberculosis patients admitted to Honghu Specialized Hospital for Schistosomiasis from July 2018 to December 2019 were selected and divided into non-hepatoprotective group (52 cases) and bicyclol group (65 cases) and the silibinin group (51 cases) according to the random number table method. The non-hepatoprotective group received conventional anti-tuberculosis treatment, the bicyclol group was treated with bicyclol tablets on the basis of conventional anti-tuberculosis treatment, and the silibinin group was treated with silibinin capsules on the basis of conventional anti-tuberculosis treatment. Compare the results of each group treatment effect. **Results** The patients in the non-hepatoprotective group after treatment accounted for more liver injury severity  $\geq$  grade 3 than the silibinin group and the bicyclol group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the proportion of patients in the silibinin group with liver injury severity  $\geq$  grade 3 compared with the bicyclol group ( $P > 0.05$ ); adverse effects in the liver-protective group, silibinin group, and bicyclol group The incidence of reaction was 11.53%, 11.76%, 10.77%, and the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ); Interleukin-17 (IL-17) in the silibinin group and bicyclol group after 4 weeks and 8 weeks of treatment, Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) were increased compared with before treatment, IL-10 was lower than before treatment, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in IL-17, IFN- $\gamma$ , and IL-10 in the non-hepatoprotective group after 4 weeks of treatment ( $P > 0.05$ ). After 8 weeks of treatment, the IL-17 and IFN- $\gamma$  of the patients in the non-hepatoprotective group were both higher than before treatment, and IL-10 was lower than before treatment.

**[收稿日期]** 2021-07-24

**[作者简介]** 楚廷坤, 男, 主治医师, 主要研究方向是肝病。

The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). In addition, the IL-17 and IFN- $\gamma$  of patients in the bicyclol group were higher than those in the silibinin group, and the IL-10 was lower than that in the silibinin group after 4 weeks of treatment. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in IL-17, IFN- $\gamma$ , and IL-10 of patients in the bicyclol group after 8 weeks of treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The therapeutic effect of bicyclol tablets is better than that of silibinin capsules in the early treatment, but the two hepatoprotective drugs can achieve better therapeutic effects, induce the secretion of pro-inflammatory factors, and down-regulate the expression of anti-inflammatory factors in the blood. However, the lack of circulation When verifying the medical evidence, hepatoprotective drugs should be used with caution.

**(Key Words)** Tuberculosis; Bicyclol tablets; Silybin capsules

结核是常见的慢性传染病,临床中多采用乙胺丁醇、异烟肼、吡嗪酰胺、利福平等抗结核药物治疗<sup>[1]</sup>。但抗结核药常引发肝损伤,患者常出现发热、皮疹、炎症损伤、一过性氨基转移酶升高等症状<sup>[2]</sup>。但目前对于保肝药物的有效性及可行性并未得到相关阐述,笔者以洪湖市血吸虫病专科医院肺结核患者作为研究对象,在抗结核治疗中分别采用双环醇及水飞蓟宾进行预防性保肝药物疗效分析,为临床治疗提供理论依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取洪湖市血吸虫病专科医院于 2018 年 7 月至 2019 年 12 月期间收治的 168 例肺结核患者,根据随机数字表法将其分为不保肝组(52 例)、双环醇组(65 例)及水飞蓟宾组(51 例)。其中不保肝组男 29 例,女 23 例;年龄 22~74 岁,平均年龄( $42.65 \pm 4.13$ )岁;双环醇组男 32 例,女 33 例;年龄 23~73 岁,平均年龄( $43.80 \pm 4.21$ )岁,水飞蓟宾组男 30 例,女 21 例;年龄 20~75 岁,平均年龄( $45.13 \pm 5.10$ )岁。各组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1)符合肺结核的诊断标准<sup>[3]</sup>;(2)接受抗结核治疗前肝功能无异常;(3)患者及家属均对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1)对本研究药物过敏患者;(2)妊娠期或哺乳期女性;(3)精神障碍或认知障碍者;(4)一般资料不完整或中途退出本研究者;(5)存在酗酒、合并病毒性肝炎或人类免疫缺陷病毒感染史、营养不良、遗传、高龄等高危因素患者。

### 1.3 方法

1.3.1 不保肝组 给予以 2H-R-E-Z(S)/4H-R 为治疗方案。其中异烟肼 300 mg(山西汾河制药有限公司,国药准字 H14022402)、利福平 450 mg(郑州民众制药有限公司,国药准字 H41021154)和乙胺丁醇 750 mg(杭州民生药业有限公司,国药准字 H33021602),均每日 1 次口服,吡嗪酰胺 500 mg(成都锦华药业有限责任公司,国药准字 H51020876),每日 3 次口服,链霉素 0.75 g(吉林济邦药业有限公司,国药准字 H20053988),肌内注射,每次 0.75 g,

每日 1 次,2 mL 0.9% 氯化钠注射液配制,并予葡醛内酯片、肌苷、维生素 C,配合维生素 B 护肝,连续治疗 8 周。

1.3.2 水飞蓟宾组 在不保肝组的基础上给予口服水飞蓟宾胶囊(天津天士力圣特制药有限公司,国药准字 H20040299)70 mg·次<sup>-1</sup>,3 次·d<sup>-1</sup>。连续治疗 8 周。

1.3.3 双环醇组 在不保肝组的基础上给予口服双环醇片(北京协和药厂,国药准字 H20040467)25 mg·次<sup>-1</sup>,3 次·d<sup>-1</sup>。连续治疗 8 周。

### 1.4 观察指标

(1) 各组患者肝损伤严重程度:1 级(轻度肝损伤):患者出现恶心、黄疸、乏力、皮疹、厌食、瘙痒、右上腹痛等症状,但多数患者可适应,国际标准化比值(international normalized ratio, INR) < 1.5,且碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及(或)丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)呈恢复性升高,总胆红素(total bilirubin, TBil) < 2.5×参考值上限(upper limit of normal value, ULN)( $42.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或  $0.25 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ );2 级(中度肝损伤):患者症状加重,INR  $\geq 1.5$ ,ALP 及(或)ALT 升高,TBil 未升高或 TBil  $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ ;3 级(重度肝损伤):患者症状加重,需住院进行进一步治疗或延长住院时间,INR  $\geq 1.5$ ,ALP 及(或)ALT 升高,TBil  $\geq 5 \times \text{ULN}$ ( $85.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或  $0.5 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ );4 级(急性肝衰竭):患者症状加重,并出现肝性脑病、腹水等器官功能衰竭,INR  $\geq 2.0$ ,ALP 及(或)ALT 升高,TBil  $\geq 10 \times \text{ULN}$ ( $171 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或  $1 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )或每日升高  $\geq 1 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;5 级(致命):患者需接受肝移植才能存活或 TBil 过高而引发死亡。(2) 不良反应:黄疸、药物性皮炎、恶心、腹胀;(3) 治疗前后患者  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、IL-10 比较。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,计数资料用百分比表示,采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者的肝损伤严重程度比较

经治疗,不保肝组患者肝损伤严重程度  $\geq 3$  级占比多于

水飞蓟宾组与双环醇组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。水飞蓟宾组患者的肝损伤严重程度  $\geq 3$  级占比与双环醇组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 三组笔者肝损伤严重程度比较 (n(%))

组别	n	1级	2级	3级	4级	5级
水飞蓟宾组	51	32(62.75)	10(19.61)	8(15.69)	1(2.00)	0(0.00)
双环醇组	65	38(58.46)	15(23.08)	11(16.92)	1(1.54)	0(0.00)
不保肝组	52	20(38.46)	8(15.38)	20(38.46) <sup>a</sup>	3(5.77)	1(1.92)

与水飞蓟宾组、双环醇组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

### 2.2 三组患者的不良反应发生率比较

不保肝组、水飞蓟宾组与双环醇组患者的不良反应发生率分别为 11.53%、11.76%、10.77%, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 三组患者的不良反应发生率比较 (例)

组别	n	黄疸	药物性皮疹	恶心	腹胀	总发生/n(%)
水飞蓟宾组	51	0	1	3	2	6(11.76)
双环醇组	65	1	0	2	4	7(10.77)
不保肝组	52	1	2	1	2	6(11.53)

### 2.3 三组患者治疗前后促炎因子、抗炎因子的水平变化比较

治疗 4 周、8 周后水飞蓟宾组与双环醇组的 IL-17、IFN- $\gamma$  均较治疗前提高, IL-10 较治疗前降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。不保肝组患者治疗 4 周后 IL-17、IFN- $\gamma$ 、IL-10 较治疗前比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。不保肝组患者治疗 8 周后 IL-17、IFN- $\gamma$  均较治疗前提高, IL-10 较治疗前降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。且双环醇组患者治疗后 4 周后的 IL-17、IFN- $\gamma$  高于水飞蓟宾组, IL-10 低于水飞蓟宾组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。双环醇组患者治疗 8 周后 IL-17、IFN- $\gamma$ 、IL-10 与水飞蓟宾组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 三组患者治疗前后促炎因子、抗炎因子的水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )

组别	n	时间	IL-17	IFN- $\gamma$	IL-10
水飞蓟宾组	51	治疗前	14.75 $\pm$ 4.65	21.87 $\pm$ 4.62	356.51 $\pm$ 67.84
		治疗后 4 周	16.54 $\pm$ 5.54 <sup>b</sup>	31.50 $\pm$ 9.37 <sup>b</sup>	235.68 $\pm$ 55.42 <sup>b</sup>
		治疗后 8 周	11.25 $\pm$ 6.57 <sup>b</sup>	40.13 $\pm$ 10.25 <sup>b</sup>	168.25 $\pm$ 35.63 <sup>b</sup>
双环醇组	65	治疗前	13.31 $\pm$ 4.67	22.85 $\pm$ 5.84	351.56 $\pm$ 67.86
		治疗后 4 周	19.86 $\pm$ 6.26 <sup>bc</sup>	36.62 $\pm$ 12.57 <sup>bc</sup>	197.95 $\pm$ 41.14 <sup>bc</sup>
		治疗后 8 周	22.31 $\pm$ 6.35 <sup>b</sup>	41.47 $\pm$ 13.65 <sup>b</sup>	171.48 $\pm$ 36.63 <sup>b</sup>
不保肝组	52	治疗前	14.35 $\pm$ 4.23	20.24 $\pm$ 4.12	351.24 $\pm$ 65.38
		治疗后 4 周	15.34 $\pm$ 4.21	21.01 $\pm$ 4.51	348.67 $\pm$ 66.84
		治疗后 8 周	18.64 $\pm$ 5.12 <sup>b</sup>	23.45 $\pm$ 5.47 <sup>b</sup>	333.41 $\pm$ 68.85 <sup>b</sup>

与同组治疗前比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与水飞蓟宾组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$   
注: IL-17 — 白细胞介素-17; IFN- $\gamma$  —  $\gamma$  干扰素

### 3 讨论

有研究显示, 药物性肝损伤是抗结核药物治疗中最为多见的并发症<sup>[4]</sup>。因此, 对肝进行保护对接受抗结核治疗患者来说尤为重要。在这背景下, 笔者以洪湖市血吸虫病专科医院收治的结核病患者为研究对象, 分别采用双环醇片及水飞蓟宾胶囊治疗。双环醇片是一种人工合成的抗慢性肝炎病毒药物, 属于联苯结构衍生物, 可清除自由基, 抑制肝炎病毒, 减少肝细胞核 DNA 损伤程度, 保护线粒体及肝细胞, 避免细胞凋亡, 保护、稳定、修复肝细胞膜。水飞蓟宾胶囊从乳蓟植物中提取, 属于氧化剂, 可促进损伤的内质网、细胞内线粒体恢复, 清除氧自由基, 稳定肝细胞膜, 保证肝细胞完整性, 防止肝脏被毒素穿透, 加快肝脏细胞去氧核糖核酸合成, 解除肝脏毒性, 防止脂肪肝等疾病的发生。有相关研究表明, 水飞蓟宾胶囊可维持肝细胞膜的稳定性, 同时还能抑制四氯化碳引发的丙氨酸氨基转移酶升高, 对毒覃碱等肝脏毒物导致的肝损伤起到治疗作用<sup>[5]</sup>。在本研究中说明采用水飞蓟宾与双环醇治疗均具有一定的保肝功能。

IFN- $\gamma$  具有激活巨噬细胞, 通过 Th1 细胞合成分泌的促炎介质, 当免疫功能受损, 会引发 IFN- $\gamma$  表达减少, IL-17 属于辅助性 T 细胞的促炎因子, 当机体受到 Mtb 感染时, 会导致 IL-17 表达不足。IL-10 与 IFN- $\gamma$ 、IL-17 作用相反, IL-10 主要通过抑制炎症反应, 从而改善免疫功能受损。在本研究说明治疗早期双环醇片治疗效果优于水飞蓟宾胶囊, 但两种治疗方式均可诱导促炎因子分泌, 下调血中抗炎因子表达, 改善促炎因子及抗炎因子水平。

综上所述, 治疗早期双环醇片治疗效果优于水飞蓟宾胶囊, 但两种保肝药物均能取得较好的治疗疗效, 诱导促炎因子分泌, 下调血中抗炎因子表达, 然而在缺乏循证医学依据时, 需慎重使用保肝药物。

### [参考文献]

- (1) 孟慧杰, 杨雪迎, 覃红娟. 炎症细胞因子对抗结核性药物肝损伤的预测作用 (J). 实用医学杂志, 2019, 35(2): 80-83.
- (2) 中华医学会结核病学分会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议 (J). 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732-736.
- (3) 刘小利, 刘涛. 新版《肺结核诊断标准》解读 (J). 中华灾害救援医学, 2018, 6(4): 181-183.
- (4) 李扬, 刘佳. 抗结核药物对肺结核伴慢性肝病患者致肝损伤的临床分析及其对抗结核治疗的影响 (J). 抗感染药学, 2019, 22(10): 1679-1682.
- (5) 王超, 郭立杰, 张海丛, 等. 初治结核病患者预防使用保肝药物对药物性肝损伤的价值研究 (J). 临床误诊误治, 2019, 32(9): 423-425.