

二氯乙酸二异丙胺治疗抗结核药物所致肝损伤的疗效观察*

苏江卫, 张笑丹[△], 张 辉, 梁 惊, 郭 燕(河北省胸科医院药学部, 石家庄 050041)

【摘要】 目的 探讨二氯乙酸二异丙胺治疗结核药物所致肝损伤的疗效。方法 将 140 例抗结核药物所致肝损伤患者随机分为治疗组与对照组, 每组各 70 例患者。对照组给予常规保肝对症治疗, 治疗组给予二氯乙酸二异丙胺治疗, 疗程均为 1 个月。另纳入接受抗结核药物治疗但未发生肝损伤的患者 140 例。采用统计学方法分析抗结核药物所致肝损伤的危险因素, 以及不同治疗方法对肝损伤患者血脂及肝功能指标的影响。结果 非条件 Logistic 回归模型分析结果显示, 年龄、营养状态、用药剂量和饮酒是抗结核药物所致肝损伤的独立危险因素($P < 0.05$)。治疗组治疗总有效率为 97.1%, 明显高于对照组的 84.3% ($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平明显升高, 天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶及碱性磷酸酶水平明显降低($P < 0.05$); 治疗后治疗组上述指标检测结果与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 二氯乙酸二异丙胺治疗抗结核药物所致肝损伤, 可促进肝功能与血脂代谢的恢复, 从而改善患者的预后。

【关键词】 二氯乙酸二异丙胺; 抗结核药物; 肝损伤; 血脂; 肝功能

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.07.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)07-0902-03

Efficacy of diisopropylamine dichloroacetate in the treatment of antituberculosis drugs-induced liver injury* SU Jiang-wei, ZHANG Xiao-dan[△], ZHANG Hui, LIANG Jing, GUO Yan (Department of Pharmacy, Chest Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050041, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of diisopropylamine dichloroacetate in the treatment of antituberculosis drugs-induced liver injury. **Methods** A total of 140 antituberculosis drugs-induced liver injury patients were randomly divided into treatment group and control group, with 70 cases in each group. Control group were given conventional symptomatic treatment, and treatment group were given diisopropylamine dichloroacetate treatment method, treatment period of which were both one month. Another 140 patients treated with antituberculosis drugs, but without liver injury, were also enrolled. Risk factors of liver injury, changes of blood lipids and liver function parameters were statistically analyzed. **Results** Logistic regression model analysis showed that age, nutritional status, medication dosage and drinking were independent risk factors of antituberculosis drugs-induced liver injury ($P < 0.05$). The effective rate of treatment group was 97.1%, higher than the 84.3% of control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of total cholesterol, triacylglycerol, high density lipoprotein and low density lipoprotein were increased significantly in both groups, but serum levels of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of parameters, mentioned above, of treatment group were statistically different with those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Diisopropylamine dichloroacetate could promote the recovery of liver function and lipid metabolism, thus improve outcomes of patients with antituberculosis drugs-induced liver injury.

【Key words】 diisopropylamine dichloroacetate; antituberculosis drugs; liver injury; lipids; liver function

抗结核药物易导致肝损伤, 严重时可导致急性肝衰竭^[1-2]。抗结核药物所致肝损伤临床主要表现为肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成, 对于治疗的要求比较高^[3]。抗结核药物所致肝损伤的治疗以减少并发症、保护肝功能等对症支持治疗为主^[4]。复方甘草酸苷注射液常用于抗结核药物所致肝损伤的治疗, 能够有效控制疾病的恶化, 但对于肝功能的改善作用不明显。二氯乙酸二异丙胺能够调节氨基酸、蛋白质、核酸的合成, 又能被氧化释放能量, 在减轻内毒素血症临床症状、提高机体抗氧化能力等方面具有重要作用, 同时也可通过增加肝细胞线粒体中还原性谷胱甘肽的合成, 减少氧自由基对组织的损伤^[5-7]。本研究分析了二氯乙酸二异丙胺治疗抗结核药物所

致肝损伤的疗效与相关机制。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 9 月至 2013 年 12 月因药物性肝损伤于本院住院治疗的患者 140 例。纳入标准: 接受抗结核药物治疗超过 3 个月; 血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP) 升高达到参考区间上限的 2 倍及其以上; 排除引起肝损伤的其他原因和疾病; 年龄 20~80 岁; 同意参与本研究, 并签署知情同意书。排除标准: 肝功能 Child-Pugh 分级为 C 级; 合并心血管、脑、肺、肾等重要器官严重器质性疾病; 合并精神疾病或不能合作者; 合并严重的内分泌系统、免疫系统疾病; 用药过于复杂或用药不明确者。纳

* 基金项目: 河北省卫生厅基金资助项目 (20130437)。

作者简介: 苏江卫, 男, 主管药师, 本科, 主要从事药学研究。 △ 通讯作者, E-mail: zhangxd4203@163.com。

入的 140 例患者中,男 78 例、女 62 例,年龄 23~78 岁,平均(50.33±2.18)岁;肝损伤类型包括肝细胞损伤型 54 例,胆汁淤积型 46 例,混合型 40 例;临床表现包括乏力 102 例,食欲缺乏、腹痛 87 例,黄疸 113 例,瘙痒 48 例,皮疹 19 例,无症状 12 例;肝功能 Child-Pugh 分级包括 A 级 101 例, B 级 39 例。采用随机抽签法将 140 例患者分为治疗组和对照组,每组各 70 例。两组患者性别、年龄、损伤类型、临床表现与肝功能状况比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。另纳入同期接受抗结核药物治疗,但未发生肝损伤的患者 140 例。

1.2 方法

1.2.1 基本资料调查 对所有患者进行基本情况调查,调查内容包括一般流行病学资料、生活行为、疾病状况、药物治疗情况、营养状况。

1.2.2 治疗方法 对照组患者给予常规保肝对症治疗,治疗药物为复方甘草酸苷注射液,剂量为每天 60 毫升/次。治疗组患者给予口服二氯乙酸二异丙胺(江西南昌弘益药业有限公司生产,国药准字 H20041478),剂量为 20 毫克/次,每日 3 次。两组患者均治疗 1 个月,治疗期间不服用其他任何保肝退黄药物,同时禁止患者饮酒。

1.2.3 疗效评价 采用以下标准进行疗效评价。显效:临床症状及体征完全消失或明显好转,肝功能指标水平恢复正常或明显好转;有效:临床症状及体征有所改善,肝功能指标水平下降超过 20%,但未恢复正常;无效:未达到上述标准或病情恶化。总有效率=显效及有效患者例数/患者总例数×100%。

1.2.4 血清指标检测 对照组及治疗组患者在治疗前及治疗后采集空腹静脉血,常规方法分离血清标本进行血清指标检测,检测指标包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、ALT、AST、ALP。临床标本检测前均进行质控品检测,质控品检测结果符合要求后进行临床标本检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;危险因素分析采用非条件 Logistic 回归模型进行单因素和多因素逐步回归分析。 $P<0.05$ 为统计参数或比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发病因素分析 采用非条件 Logistic 回归模型对抗结核药物所致肝损伤患者与服用抗结核药物但未发生肝损伤患者的基本资料进行分析,结果显示年龄、营养状态、用药剂量和饮酒是抗结核药物所致肝损伤的独立危险因素($P<0.05$)。见表 1。

2.2 疗效比较 治疗组治疗总有效率为 97.1%,对照组治疗总有效率为 84.3%,治疗组的总有效率明显高于对照组,疗效对比差异有统计学意义($\chi^2=6.309, P<0.05$)。见表 2。

表 1 抗结核药物所致肝损伤独立危险因素非条件

Logistic 回归分析					
变量	β	SE	Wald	P	OR
饮酒	0.852	0.162	19.952	<0.05	2.236
年龄	0.785	0.236	13.521	<0.05	0.452
营养状态	0.785	0.245	9.265	<0.05	2.123
用药剂量	0.852	0.321	7.922	<0.05	0.527

2.3 血脂指标比较 治疗后两组患者血清 TC、TG、HDL 与 LDL 水平明显升高($P<0.05$);治疗后治疗组血清 TC、HDL、LDL、TG 水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 治疗组与对照组疗效比较

组别	n	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
治疗组	70	60	8	2	97.1
对照组	70	40	19	11	84.3

表 3 治疗组与对照组血脂指标比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	TC	TG	HDL	LDL
治疗组	70	治疗前	2.30±0.32	0.72±0.31	0.55±0.20	1.00±0.36
		治疗后	4.45±0.12*#	0.89±0.21*#	1.69±0.41*#	1.99±0.52*#
对照组	70	治疗前	2.32±0.44	0.73±0.11	0.54±0.16	1.01±0.28
		治疗后	3.59±0.36*	0.81±0.65*	1.18±0.32*	1.36±0.42*

注:与组内治疗前检测结果比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后检测结果比较,# $P<0.05$ 。

2.4 肝功能指标比较 治疗后两组患者血清 AST、ALT 与 ALP 水平均较治疗前明显下降($P<0.05$);治疗后治疗组血清 AST、ALT 与 ALP 水平均低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 治疗组与对照组肝功能指标比较(U/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	AST	ALT	ALP
治疗组	70	治疗前	100.52±8.21	98.62±8.15	100.42±9.36
		治疗后	34.12±4.21*#	33.62±3.31*#	40.96±4.80*#
对照组	70	治疗前	100.68±6.21	99.36±16.95	100.62±10.02
		治疗后	40.85±5.62*	46.33±4.21*	50.58±7.12*

注:与组内治疗前检测结果比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后检测结果比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

药物性肝损伤是指由药物本身和(或)其代谢产物引起的肝损伤,主要表现为急性肝损伤,少数患者可发生暴发性或重症肝功能衰竭^[8]。有研究显示,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等抗结核药物所致肝损伤的发病率可高达 15.0%左右^[9]。异烟肼在肝脏内乙酰化后分解形成的异烟酸和乙酰肼,可与肝细胞表面的大分子共价结合,进而造成肝损伤;利福平作为一种药酶诱导剂,可促进乙酰肼的产生,从而增强异烟肼的肝脏毒性作用^[10-11]。

药物性肝损伤缺乏特异性的临床症状,常见临床症状为乏力、消化道症状等非特异性表现,黄疸与皮疹的发病率比较低,因此仅通过患者的临床表现,难以区分药物性肝损伤与病毒性肝炎^[12]。为分析抗结核药物所致肝损伤的发病因素,本研究将肝损伤与无肝损伤患者的基本资料纳入非条件 Logistic 回归模型进行分析,结果显示年龄、营养状态、用药剂量和饮酒是抗结核药物所致肝损伤的独立危险因素($P<0.05$)。随着患者年龄的增长,肝细胞内微粒体酶的活性下降,对药物的代谢能力下降,因此药物性肝损伤的发病风险及严重程度与患者年龄呈正相关^[13]。禁食易导致抗结核药物所致肝损伤,而营养过剩则增加了肝纤维化的发病风险。多数药物性肝损伤的发生具有剂量依赖性,例如异烟肼的肝毒性强弱与其在血液中的浓度密切相关。乙醇能加重环丝氨酸对神经系统的毒性作用,不利于结核病的治疗,也增加了肝损伤的发病风险^[14]。

二氯乙酸二异丙胺是维生素 B₁₅ 的活性成分,具有促进细菌毒素的排泄和抗病毒的作用,而且可通过增加胆汁的分泌,促进胆酸和胆红素的排泄^[15]。二氯乙酸二异丙胺也具有抗氧

自由基的作用,能够减轻细胞膜脂质过氧化损伤,稳定细胞膜,从而预防肝损伤的发生。另有研究表明,二氯乙酸二异丙胺具有免疫调节作用,是维持淋巴细胞分泌、增殖功能所必需的核酸生物合成的前体和主要能量来源,能够提高机体免疫力、预防感染性疾病的发生^[16]。本研究结果显示,治疗后两组患者血清 AST、ALT 与 ALP 水平均明显下降,而且治疗后治疗组患者血清 AST、ALT 与 ALP 均明显低于对照组($P < 0.05$);治疗组治疗总有效率为 97.1%,明显高于对照组的 84.3% ($P < 0.05$)。

肝脏是血脂成分合成与代谢的重要器官,因此肝损伤患者的多数血脂指标的水平较健康人群明显降低。当肝细胞的结构和功能受到严重损伤时,羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶合成减少,从而导致血脂指标水平的下降^[17]。导致肝损伤的不同因素作用于肝细胞后,可引起不同程度的肝细胞损伤及功能障碍,引起相应的血脂指标的异常,且肝损伤程度与血脂水平密切相关。本研究结果显示,治疗后两组患者血清 TC、TG、HDL 与 LDL 水平明显升高,而且治疗后治疗组的上述指标水平与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,二氯乙酸二异丙胺治疗抗结核药物所致肝损伤,可促进肝功能与血脂代谢的恢复,从而改善患者的预后。

参考文献

- [1] 蒋波涛,李福兵,廖建生,等. 药物性肝损害 146 例临床分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2014,24(2):91-93.
- [2] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 167(11):1472-1477.
- [3] Wang Y, Jiang ZZ, Chen M, et al. Protective effect of total flavonoid C-glycosides from *Abrus mollis* extract on lipopolysaccharide-induced lipotoxicity in mice[J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(6):461-468.
- [4] Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation[J]. Drug Sae, 2011, 24(7):483-490.
- [5] 刘建锋,雷建平,邓群,等. 初治结核病患者抗结核治疗致肝损伤 169 例临床分析[J]. 中国防痨杂志,2014,36(1):67-69.
- [6] Asimakopoulou A, Borkham-Kamphorst E, Henning M, et al. Lipocalin-2 (LCN2) regulates PLIN5 expression and intracellular lipid droplet formation in the liver[J]. Bio-

chim Biophys Acta, 2014, 1841(10):1513-1524.

- [7] 张军国,王丽萍. 护肝宁片联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物性肝损伤 39 例[J]. 陕西中医,2014,5(11):521-522.
- [8] Yu J, Jiang YS, Jiang Y, et al. Targeted metabolomic study indicating glycyrrhizin's protection against acetaminophen-induced liver damage through reversing fatty acid metabolism[J]. Phytother Res, 2014, 28(6):933-936.
- [9] Dashinamzhilov ZB, Turtuev CD. Pharmacotherapeutical efficiency of the dry extract "Ce-god-5" in liver injury induced by CCl4 in white rats[J]. Patol Fiziol Eksp Ter, 2014, 12(1):53-56.
- [10] Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV, et al. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: Certainties and doubts[J]. World J Gast, 2009, 15(39):4865-4876.
- [11] 安慧茹,吴雪琼,王仲元. N-乙酰基转移酶 2 及谷胱甘肽 S 转移酶 M1 基因多态性与抗结核药物性肝损伤的关系研究[J]. 中国防痨杂志,2014,36(1):14-20.
- [12] Crossan CL, Simpson KJ, Craig DG, et al. Hepatitis E virus in patients with acute severe liver injury[J]. World J Hepatol, 2014, 6(6):426-434.
- [13] 王阳. 复方二氯醋酸二异丙胺对原发性肝癌介入治疗后肝损害的修复作用[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(16):3820-3821.
- [14] Yokoi T. New prospectives and understanding in drug-induced liver injury considering drug metabolism and immune and inflammation-related factors [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2014, 144(1):22-27.
- [15] 雷建平,邓国防,刘岱. 肝脏基础疾病对抗结核药物性肝损伤的影响及防治措施评价[J]. 中国防痨杂志,2014,36(1):9-13.
- [16] Fan X, Chen P, Tan H, et al. Dynamic and coordinated regulation of KEAP1-NRF2-ARE and p53/p21 signaling pathways is associated with acetaminophen injury responsive liver regeneration[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(9):1532-1539.
- [17] 谭守勇,覃红娟,黎燕琼. 营养不良是抗结核药物性肝功能损伤的危险因素[J]. 中国防痨杂志,2014,36(1):64-66.

(收稿日期:2014-10-10 修回日期:2014-11-22)

(上接第 901 页)

- epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of southern China [J]. Clin Genet, 2010, 78(2):139-148.
- [5] 唐娟,李慧,李东明. 桂林市育龄人群地中海贫血筛查与产前诊断研究[J]. 中国实验诊断学,2010,14(9):1052-1053.
 - [6] 罗世强,蔡稔,唐宁,等. 地中海贫血的产前诊断分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2010,18(1):56-62.
 - [7] 向杏群,胡建玲,肖淑君. 清远市重点人群地中海贫血筛

查及产前诊断情况分析[J]. 中国医学创新,2010,7(24):177-179.

- [8] 梁桂芳,刘丽. 护理干预在地中海贫血孕产妇中的应用[J]. 护理实践与研究,2011,8(11):76-79.
- [9] 彭兰芬,汤惠华,付文金,等. 东莞市地中海贫血基因类型与异常血红蛋白种类调查分析[J]. 检验医学与临床,2011,8(2):142-144.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-11-22)