

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.04.014

水飞蓟宾葡甲胺联合甘草酸二铵通过抑制氧化应激及炎症反应减轻抗结核药物性肝损伤的研究*

王占坤¹, 陈维维², 杨开宁¹, 王梦梦¹, 陈秀秀¹, 赵 倩¹

河北省保定市第二中心医院:1. 药剂科;2. 内分泌科, 河北保定 072750

摘要:目的 探讨水飞蓟宾葡甲胺联合甘草酸二铵是否通过抑制氧化应激及炎症反应减轻抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI)。方法 选取2021年11月至2022年4月于该院确诊为肺结核并在接受标准化抗结核治疗期间,经药物性肝损伤因果关系评估(RUCAM)量表评分确诊为ATB-DILI的患者124例作为研究对象。按照随机数字表法将124例患者分为甘草酸组、联合组,每组62例。甘草酸组服用甘草酸二铵肠溶胶囊,联合组在甘草酸组的基础上增加水飞蓟宾葡甲胺,2组均采用2HREZ/4HR的抗结核治疗。于干预前、干预1个月后,检测2组患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和总胆红素(TBIL)水平,采用全自动凝血分析仪检测血浆凝血酶原时间(PT),并自动计算国际标准化比值(INR),采用酶联免疫吸附试验检测血清氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]和炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)]水平。统计干预前、干预1个月后2组患者ATB-DILI严重程度。观察干预期间患者的不良反应发生情况。结果 干预后,2组血清ALT、TBIL水平及INR均低于干预前($P < 0.05$),且联合组血清ALT、TBIL水平及INR均低于甘草酸组($P < 0.05$)。干预后,2组血清SOD水平均高于干预前($P < 0.05$),MDA、TNF- α 、IL-1 β 水平均低于干预前($P < 0.05$);干预后,联合组血清SOD水平高于甘草酸组($P < 0.05$),血清MDA、TNF- α 、IL-1 β 水平均低于甘草酸组($P < 0.05$)。干预后,2组ATB-DILI严重程度均降低($P < 0.001$),且联合组ATB-DILI严重程度低于甘草酸组($Z = 6.563, P = 0.011$)。干预期间,联合组不良反应总发生率低于甘草酸组($P < 0.05$)。结论 水飞蓟宾葡甲胺与甘草酸二铵肠溶胶囊联用可明显改善肺结核患者的ATB-DILI,降低ALT、TBIL、INR,改善肝功能,抑制肝损伤后的氧化应激和炎症反应,减少抗结核药物治疗期间的不良反应。

关键词:抗结核药物性肝损伤; 水飞蓟宾葡甲胺; 甘草酸二铵肠溶胶囊; 肝功能; 氧化应激; 炎症因子

中图分类号:R575;R521;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)04-0518-07

Study on silybin meglumine combined with diammonium glycyrrhizinate in alleviating antituberculosis drug induced liver injury by through inhibiting oxidative stress and inflammatory response*

WANG Zhankun¹, CHEN Weiwei², YANG Kaining¹, WANG Mengmeng¹,
CHEN Xiuxiu¹, ZHAO Qian¹

1. Department of Pharmacy; 2. Department of Endocrinology, Baoding Municipal Second Central Hospital, Baoding, Hebei 072750, China

Abstract: Objective To explore whether silybin meglumine combined with diammonium glycyrrhizinate alleviates antituberculosis drug-induced liver injury (ATB-DILI) by inhibiting oxidative stress and inflammatory response. **Methods** A total of 124 patients diagnosed pulmonary tuberculosis in this hospital from November 2021 to April 2022 and confirmed as ATB-DILI by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) scale during standardized anti-tuberculosis treatment were selected as the research subjects. According to the random number table method, the 124 patients were divided into the glycyrrhizic acid group and combined group, 62 cases in each group. The glycyrrhizic acid group took diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules, and the combined group was additionally given silybin meglumine on the basis of the glycyrrhizic acid group. Both groups adopted the anti-tuberculosis treatment of 2HREZ/4HR. Before intervention and in 1 month after intervention, the serum alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin (TBIL) levels were detected in both groups; plasma prothrombin time (PT) was measured by the automatic coagulation

* 基金项目:河北省药学会医院药学专项科研项目(2022-Hbsyxhd-05)。

作者简介:王占坤,男,主管药师,主要从事临床药学方向的研究。

引用格式:王占坤,陈维维,杨开宁,等.水飞蓟宾葡甲胺联合甘草酸二铵通过抑制氧化应激及炎症反应减轻抗结核药物性肝损伤的研究

analyzer, and the international normalized ratio (INR) was calculated automatically; serum oxidative stress indicators [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA)] and inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β)] were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay. The severity of ATB-DILI in both groups was statistically analyzed before intervention and in 1 month after intervention. The occurrence of adverse reactions during the intervention period was observed. **Results** After intervention, the serum ALT and TBIL levels and INR in the both groups were lower than those before intervention ($P < 0.05$), moreover the serum ALT and TBIL levels and INR in the combined group were lower than those in the glycyrrhizic acid group ($P < 0.05$). After intervention, the serum SOD level in both groups was higher than that before intervention ($P < 0.05$), while the MDA, TNF- α and IL-1 β levels were lower than those before intervention ($P < 0.05$); after intervention, the serum SOD level in the combined group was higher than that in the glycyrrhizic acid group ($P < 0.05$), and the serum MDA, TNF- α and IL-1 β levels in the combined group were lower than those in the glycyrrhizic acid group ($P < 0.05$). After intervention, the severity degree of ATB-DILI in both groups was reduced ($P < 0.001$), moreover the severity degree of ATB-DILI in the combined group was lower than that in the glycyrrhizic acid group ($Z = 6.563, P = 0.011$). During the intervention period, the total incidence rate of adverse reactions in the combined group was lower than that in the glycyrrhizic acid group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination use of silybin meglumine and diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules could significantly improve ATB-DILI in the patients with pulmonary tuberculosis, reduce ALT, TBIL and INR, improve the liver function, inhibit the oxidative stress and inflammatory response after liver injury, and reduce the adverse reactions during anti-tuberculosis drug treatment.

Key words: anti tuberculosis drug induced liver injury; silybin meglumine; diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules; liver function; oxidative stress; inflammatory factors

结核病是一种具有传染性的呼吸系统疾病,其治疗依赖于长期、规范的抗结核药物方案,但抗结核药物可诱发药物性肝损伤,多数为轻中度可逆性损伤,少数高危患者可进展为急性肝衰竭^[1-3]。抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI)的病理机制复杂,与肝毒性药物的摄入及其代谢物有关,代谢酶及中间代谢物异常激活可导致氧化应激,促使细胞死亡,同时驱动损伤相关分子模式,诱导适应性和先天性免疫应答反应^[4-7]。目前,临床对于 ATB-DILI 的防治以保肝药物干预为主。甘草酸二铵肠溶胶囊可通过抑制磷脂酶 A2 活性、阻断花生四烯酸代谢,发挥抗炎、抗氧化及稳定肝细胞膜的作用,已被多项研究证实能改善肝功能和肝纤维化^[8-9]。水飞蓟宾葡甲胺是水飞蓟宾与葡甲胺结合形成的水溶性衍生物,可通过增强肝细胞色素 P450 酶的活性、抑制脂质过氧化和促进肝糖原合成,从而减轻肝损伤,在非酒精性脂肪肝、病毒性肝炎等疾病中显示出明确的保肝效果^[10-11]。尽管甘草酸二铵肠溶胶囊和水飞蓟宾葡甲胺单独应用于肝损伤的研究较多,但针对 ATB-DILI 的联合应用证据仍较薄弱。现有研究表明,单一保肝药物对中重度 ATB-DILI 的缓解率不足 40%,且部分患者因肝衰竭而死亡^[12]。考虑到甘草酸二铵的抗炎优势与水飞蓟宾葡甲胺的抗氧化及代谢调节作用可能存在协同效应,本研究采用水飞蓟宾葡甲胺联合甘草酸二铵肠溶胶囊的干预方案,探讨其对 ATB-DILI 患者肝功能、氧化应激及炎症反应的影响,为临床优化 ATB-DILI

防治方案提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 设定 2 组的有效率分别为 77%、95%, $\alpha = 0.05, \beta = 0.20$, 每组最小样本量 $n = [77\% \times (100\% - 77\%) + 95\% \times (100\% - 95\%)] \times 7.9 / (77\% - 95\%)^2 = 55$, 为避免研究过程中脱落,故增加样本量。选取 2021 年 11 月至 2022 年 4 月于本院确诊为肺结核并在接受标准化抗结核治疗期间,经药物性肝损伤因果关系评估(RUCAM)量表评分确诊为 ATB-DILI 的患者 124 例作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)首次确诊为肺结核,肺结核符合相关诊断标准^[13],且在抗结核治疗前患者血常规、肝功能、肾功能无异常,经抗结核治疗后出现 ATB-DILI, ATB-DILI 患者符合 2015 年国际共识提出的 RUCAM 量表评分标准^[14];(3)无药物过敏史和抗结核药物使用禁忌证,固体法药物敏感试验显示含异烟肼(H)、利福平(R)培养基上菌落减少,提示药物敏感;(4)抗结核治疗采用强化期 2HRZE、巩固期 4HR 方案。排除标准:(1)入组前合并凝血功能障碍;(2)妊娠期或哺乳期女性;(3)正在参与其他研究项目;(4)入组前合并肝、肾相关疾病;(5)合并恶性肿瘤;(6)合并免疫系统疾病。按照随机数字表法将 124 例患者分为甘草酸组、联合组,每组 62 例。本研究经本院医学伦理委员会批准[2021(科)-010-0031]。所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 肺结核患者确诊 ATB-DILI 后,对原有抗结核方案进行保护性调整:暂停使用吡嗪酰胺,并将利福平减量或暂停使用,保留异烟肼并在严密监测肝功能的情况下继续使用,以防止结核杆菌产生耐药性。同时立即启动保肝治疗方案:(1)甘草酸组予以甘草酸二铵肠溶胶囊(生产企业:江苏正大天晴药业股份有限公司;批准文号:国药准字 H20040628;规格:50 mg/粒)150 mg,口服,每日 3 次。(2)联合组在甘草酸组的基础上加用水飞蓟宾葡甲胺片(生产企业:江苏中兴药业有限公司;批准文号:国药准字 H32026233;规格:100 mg/片)200 mg,口服,每日 3 次。2 组患者均接受为期 1 个月的保肝治疗。

1.2.2 标本采集与处理 在干预前、干预 1 个月后:分别用含有 109 mmol/L 枸橼酸钠溶液的抗凝真空采血管(抗凝剂与血液体积比为 1:9)采集所有患者空腹静脉血 4 mL,轻柔颠倒混匀 8~10 次,防止凝固,于采血后 1 h 内,在 4 °C 条件下,以 3 000 r/min 离心 10 min,吸取上层血浆并保存于-80 °C 冰箱待测,用于后续的凝血功能检测;用不含任何抗凝剂的红色或黄色头盖真空采血管采集所有患者空腹静脉血 6 mL,室温静置 30~60 min,待其自然凝固,随后在 4 °C 条件下,以 3 000 r/min 离心 10 min,吸取上层血清,按检测指标分装后保存于-80 °C 冰箱待测,用于后续的生化检测及酶联免疫吸附试验(ELISA)。

1.2.3 实验室指标检测 于干预前、干预 1 个月后检测所有患者以下实验室指标:(1)肝功能。用全自动生化分析仪(日本 Hitachi 公司,型号:7600)及其配套试剂检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和总胆红素(TBIL)水平。(2)凝血功能。使用法国 Stago 公司 STA-R Evolution 型全自动凝血分析仪及配套试剂检测血浆凝血酶原时间(PT),并自动计算国际标准化比值(INR)。(3)氧化应激指标与炎症因子。用 ELISA 检测血清氧化应激指标[氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]水平和炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β],使用 Thermo Fisher Scientific 公司 Multiskan FC 型酶标仪(芬兰)读取各孔的吸光度值,并在 450 nm 波长下进行定量分析。SOD 试剂盒购自英国 Abcam 公司,货号为 ab119520;

MDA 试剂盒购自英国 Abcam 公司,货号为 ab287797;TNF- α 试剂盒购自英国 Abcam 公司,货号为 ab181421;IL-1 β 试剂盒购自英国 Abcam 公司,货号为 ab214025。试验过程严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.4 ATB-DILI 严重程度分布 统计干预前、干预 1 个月后 2 组患者 ATB-DILI 严重程度。轻度:ALT \geq 200 U/L 且 TBIL<34.2 U/L;中度:ALT \geq 200 U/L 且 TBIL \geq 34.2 U/L;重度:ALT \geq 200 U/L、TBIL \geq 34.2 U/L 且 INR>1.5^[1]。

1.2.5 不良反应 观察干预期间所有患者不良反应发生情况,如恶心呕吐、胃肠道反应、身体困乏、低钾血症、肾毒性等。

1.2.6 一般资料收集 收集所有患者性别、年龄、体质质量指数(BMI)、肺结核分类等一般资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组一般资料比较 2 组年龄、性别、BMI、肺结核分类比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 2 组肝功能指标水平比较 干预前,2 组血清 ALT、TBIL 水平及 INR 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);干预后,2 组血清 ALT、TBIL 水平及 INR 均低于干预前($P<0.05$),且联合组血清 ALT、TBIL 水平及 INR 均低于甘草酸组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组氧化应激指标和炎症因子水平比较 干预前,2 组血清 SOD、MDA、TNF- α 、IL-1 β 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);干预后,2 组血清 SOD 水平均高于干预前($P<0.05$),MDA、TNF- α 、IL-1 β 水平均低于干预前($P<0.05$);干预后,联合组血清 SOD 水平高于甘草酸组($P<0.05$),血清 MDA、TNF- α 、IL-1 β 水平均低于甘草酸组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		BMI(kg/m ²)	肺结核分类	
			男	女		血行播散性	继发性
甘草酸组	62	42.92 \pm 4.73	37(59.68)	25(40.32)	22.36 \pm 2.41	13(20.97)	49(79.03)
联合组	62	43.18 \pm 5.06	34(54.84)	28(45.16)	22.21 \pm 2.33	16(25.81)	46(74.19)
<i>t</i> / χ^2		-0.296	0.297		0.352		0.405
<i>P</i>		0.768	0.586		0.725		0.524

2.4 2 组 ATB-DILI 严重程度分布比较 干预前, 2 组 ATB-DILI 严重程度分布比较, 差异无统计学意义 ($Z=0.191, P=0.662$); 干预后, 2 组 ATB-DILI 严重程度均降低 (甘草酸组: $Z=7.525, P<0.001$; 联合组: $Z=8.993, P<0.001$), 甘草酸组、联合组无 ATB-DILI 比例分别由 0.00%、0.00% 升至 50.00%、72.58%, 中度比例由 53.22%、51.61% 分别降至 3.23%、1.61%, 重度比例分别由 4.84%、3.23% 降至

0.00%、0.00%; 且干预后, 联合组 ATB-DILI 严重程度低于甘草酸组 ($Z=6.563, P=0.011$), 联合组无 ATB-DILI 比例 (72.58%) 高于甘草酸组 (50.00%), 中度比例 (1.61%) 低于甘草酸组 (3.23%)。见表 4。

2.5 2 组不良反应比较 干预过程中未得到患者肝移植或死亡的反馈信息。干预期间, 联合组不良反应总发生率低于甘草酸组 ($P<0.05$)。见表 5。

表 2 2 组肝功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		TBIL(U/L)		INR	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
甘草酸组	62	137.55±16.83	45.94±8.73*	29.46±5.54	15.08±4.22*	1.39±0.13	1.05±0.38*
联合组	62	135.18±17.94	31.28±5.80*	27.88±5.06	11.46±2.08*	1.37±0.17	0.94±0.15*
t		0.759	11.013	1.658	6.059	0.736	2.120
P		0.450	<0.001	0.100	<0.001	0.463	0.036

注: 与同组干预前比较, * $P<0.05$ 。

表 3 2 组氧化应激指标和炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD(U/L)		MDA(nmol/L)		TNF- α (ng/L)		IL-1 β (μ g/L)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
甘草酸组	62	317.42±35.07	523.06±54.17*	8.25±1.13	6.37±1.05*	15.58±2.94	10.08±2.13*	57.66±6.73	21.70±3.64*
联合组	62	306.44±33.28	586.15±61.22*	8.46±1.27	4.19±0.74*	16.07±3.61	7.44±1.09*	58.24±6.19	12.95±2.50*
t		1.788	-6.077	-0.973	13.363	-0.829	8.688	-0.499	15.602
P		0.076	<0.001	0.333	<0.001	0.409	<0.001	0.618	<0.001

注: 与同组干预前比较, * $P<0.05$ 。

表 4 2 组 ATB-DILI 严重程度分布比较 [n (%)]

组别	n	干预前				干预后				Z	P
		无	轻度	中度	重度	无	轻度	中度	重度		
甘草酸组	62	0(0.00)	26(41.94)	33(53.22)	3(4.84)	31(50.00)	29(46.77)	2(3.23)	0(0.00)	7.525	<0.001
联合组	62	0(0.00)	28(45.16)	32(51.61)	2(3.23)	45(72.58)	16(25.81)	1(1.61)	0(0.00)	8.993	<0.001
Z				0.191				6.563			
P				0.662				0.011			

表 5 2 组不良反应比较 [n (%)]

组别	n	恶心呕吐	胃肠道反应	身体困乏	低钾血症	肾毒性	总发生
甘草酸组	62	2(3.23)	4(6.45)	3(4.84)	1(1.61)	0(0.00)	10(16.13)
联合组	62	2(3.23)	1(1.61)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(4.84)
χ^2							4.211
P							0.040

3 讨 论

结核病是全球重要的致死性传染病, 规范的抗结核治疗至关重要。初治活动性肺结核通常采用标准一线短程方案 2HRZE/4HR。ATB-DILI 是最常见的严重不良反应之一, 可导致治疗中断、疗程延长与治疗成本增加。发生中重度 ATB-DILI 时, 应立即停

用可疑药物并进行密切监测; 在肝功能恢复后, 依据肝损伤程度、危险因素与结核严重程度综合评估, 合理选择后续抗结核药物与时机, 必要时才考虑二线/替代药物, 以降低耐药风险并保障疗效^[15-17]。研究证实, 预防性使用保肝药物可显著降低 ATB-DILI 发生率、减轻肝损伤程度, 甚至减少药物中断, 有利于维持

结核病的完整治疗周期^[18-19]。这与本研究中对已发生 ATB-DILI 患者进行保肝治疗的思路形成互补,即无论是预防还是治疗阶段,保肝策略均能有效改善结核病的治疗结局。

甘草酸二铵是甘草活性提取物,也是甘草酸衍生物,具有抗炎、抗病毒及改善肝功能的作用^[20],其保肝机制已得到充分验证。首先,甘草酸二铵具有良好的表面活性,可增强药物吸收,提高整体疗效^[21]。其次,肝损伤机制可能涉及炎症反应、血管内皮损伤、线粒体损伤和药物影响,甘草酸二铵干预可明显降低肝功能和胆红素水平,保护受损的肝细胞^[22-23]。水飞蓟宾葡甲胺的优势则体现在抗氧化及解毒功能上,常应用于肝炎、脂肪肝等肝脏疾病治疗,可降低 ALT、天冬氨酸转氨酶、谷氨酰转移酶等肝功能指标水平,提高肝脏解毒功能,达到有效护肝目的^[24-25]。其机制与激活肝细胞色素 P450 酶系、增强肝脏对毒物的代谢能力相关,这为解释本研究中联合组肝功能指标改善更显著提供了依据。甘草酸和水飞蓟宾能改善 ATB-DILI,杨开宁等^[26]曾对比复方甘草酸和水飞蓟宾的护肝效果,发现单独应用复方甘草酸和水飞蓟宾均可降低肺结核患者 2HREZ/4HR 治疗后的 TBIL 和 ALT 水平。本研究中,甘草酸二铵肠溶胶囊干预后,患者 ALT、TBIL、INR 均显著降低,有效促进肝功能恢复。在此基础上联合水飞蓟宾葡甲胺,进一步提高护肝能力,提示 2 种药物可能存在协同作用。这种协同效应可从药物代谢动力学方面解释,且肠道对药物的有效吸收,也有利于发挥药物活性。肝损伤严重程度与凝血障碍有关^[27-28]。联合治疗的效应在凝血功能改善方面也尤为突出,本研究中,由于干预前患者肝损伤程度较重,INR 较高,提示存在出血风险,待甘草酸二铵肠溶胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺干预后 INR 显著降低,提示甘草酸二铵肠溶胶囊和水飞蓟宾葡甲胺可能通过对肝脏提供保护,避免肝脏进一步受损,从而改变患者凝血状态,凝血因子合成能力得以提升,降低 ATB-DILI 的严重程度,这也印证肝损伤程度与凝血功能的密切关联。

从病理生理机制看,本研究结果与氧化应激-炎症反应轴的调控理论高度契合。肝脏作为药物代谢核心器官,其线粒体和内质网膜上的细胞色素 P450 系统负责平衡氧化还原稳态。肝细胞暴露于具有肝毒性的抗结核药物时,线粒体氧化应激和内质网应激加剧,引发肝细胞非正常死亡程序,导致肝损伤,影响肝脏代谢和合成的功能稳态^[27]。本研究以 SOD 评价患者清除氧自由基的能力,以 MDA 反映脂质过氧化的程度;保肝治疗前患者 SOD 水平较低、MDA 水平较高,表明患者肝脏的抗氧化能力降低,脂质过氧化增加,而 2 种保肝药物的应用可有效纠正机体氧化还原失衡,可能与调节线粒体功能稳态、提升抗氧化物质水平有关;干预后,联合组血清 SOD 水平高于甘草酸

组,血清 MDA 水平低于甘草酸组,可能与水飞蓟宾葡甲胺增强蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 β 信号通路活性、促进抗氧化酶合成的作用机制直接相关^[29]。炎症反应与 ATB-DILI 的发生密切相关,肝内炎症反应是肝损伤后的核心病理生理机制,坏死肝细胞释放的损伤相关分子模式被免疫细胞识别后启动先天免疫,诱导 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎性细胞因子大量产生^[30]。异甘草酸镁也是一种甘草酸制剂,已被证实可抑制 Toll 样受体 4 及其下游核因子- κ B 信号蛋白的表达,降低 TNF- α 水平^[31]。本研究结果表明,甘草酸制剂甘草酸二铵肠溶胶囊可降低血清 TNF- α 、IL-1 β 水平,联合水飞蓟宾葡甲胺可进一步降低炎症因子水平,提示甘草酸二铵肠溶胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺的干预靶点或许是 NF- κ B 枢纽蛋白及其下游的促炎级联反应。另外,联合组的不良反应总发生率低于甘草酸组,可安全用于临床。

综上所述,水飞蓟宾葡甲胺与甘草酸二铵肠溶胶囊联合应用可明显改善肺结核患者 ATB-DILI 的严重程度,降低肝脏损伤后的转氨酶和炎症因子水平,改善凝血功能,有效减少抗结核药物治疗期间的氧化应激和不良反应。未设置水飞蓟宾葡甲胺单一治疗组进行对比分析是本研究的不足,后续会进行补充研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 王占坤:研究设计及初稿撰写;陈维维:研究指导;杨开宁、王梦梦:数据收集及统计分析;陈秀秀:论文的审阅与修改;赵倩:论文重点内容的修改。

参考文献

- [1] 王鑫,魏云霞,龙雪娟,等.重症肺结核死亡的多因素分析及风险模型建立[J].临床肺科杂志,2024,29(7):1078-1083.
- [2] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会,中华医学会肝病学会分会药物性肝病学会,茅益民,等.中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J].胃肠病学,2023,28(7):397-431.
- [3] LI M J, ZHANG D, YANG Q X, et al. Longitudinal metabolomics of human plasma reveal metabolic dynamics and predictive markers of antituberculosis drug-induced liver injury[J]. Respir Res, 2024, 25(1):254.
- [4] CHAKAYA J, KHAN M, NTOUMI F, et al. Global tuberculosis report 2020: reflections on the global TB burden, treatment and prevention efforts[J]. Int J Infect Dis, 2021, 113 Suppl 1 (Suppl 1):S7-S12.
- [5] YANG Q, TAN T, HE Q, et al. Combined amphiphilic silybin meglumine nanosuspension effective against hepatic fibrosis in mice model

- [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18(2): 5197-5211.
- [6] ZHUANG X P, LI L, LIU T Y, et al. Mechanisms of isoniazid and rifampicin-induced liver injury and the effects of natural medicinal ingredients: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1037814.
- [7] VILLANUEVA-PAZ M, MORÁN L, LÓPEZ-ALCÁNTARA N, et al. Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): from mechanisms to biomarkers for use in clinical practice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3):390.
- [8] 杨超, 周海英. 甘草酸二铵肠溶胶囊联合恩替卡韦对老年慢性乙肝肝纤维化患者细胞因子和氧化应激影响研究[J]. *浙江医学*, 2022, 44(8): 851-854.
- [9] 杨红梅, 邱铖, 黄宇超, 等. 恩替卡韦联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(17): 2440-2444.
- [10] 张韶橘, 许霄霄, 何双双, 等. 水飞蓟宾葡甲胺片在治疗抗结核药导致肝损伤的疗效研究[J]. *肝脏*, 2025, 30(6): 872-875.
- [11] 符华露, 叶火成, 欧阳子琛, 等. 清热渗湿降浊法联合水飞蓟宾葡甲胺片治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝炎临床疗效观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(7): 1744-1750.
- [12] LIU Q X, HUANG L, YAN H, et al. Clinical risk factors for moderate and severe antituberculosis drug-induced liver injury [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1406454.
- [13] 国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发中国结核病预防控制工作技术规范(2020年版)的通知[A/OL]. (2020-9-14)[2021-11-27]. <https://tb.chinacdc.cn/2019xzzq/2019fgzn/202405/P020240516534073282444.pdfv>.
- [14] DANAN G, TESCHKE R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(1): 14.
- [15] 陈艳, 安琪, 林瑞, 等. 77 例耐多药肺结核患者采用含贝达喹啉方案治疗后肝损伤和 QTc 延长的临床分析[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(12): 1886-1891.
- [16] ZHANG S, DONG N, WANG L, et al. Clinical features of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and risk factors for severe cases: a retrospective study in China[J]. *Infect Drug Resist*, 2025, 18:2065-2078.
- [17] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南(2024年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47(11): 1069-1090.
- [18] WANG D, CAI X L, LIN X, et al. Hepatoprotective drugs for prevention of liver injury resulting from anti-tuberculosis treatment: a Meta-analysis of cohort studies [J]. *Infect Med (Beijing)*, 2022, 1(3): 154-162.
- [19] NOVIANSYAH E I, DJAHARUDDIN I, PUTRAWAN H A, et al. The effect of hepatoprotectors on the risk of drug-induced hepatitis in pulmonary tuberculosis patients[J]. *Int J Mycobacteriol*, 2025, 14(3): 219-225.
- [20] LIU M M, ZHOU J, JI D, et al. Diammonium glycyrrhizinate lipid ligand ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by modulating vascular endothelial barrier function [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4): 303.
- [21] DAI X X, LIAO Y Y, YANG C T, et al. Diammonium glycyrrhizinate-based micelles for improving the hepatoprotective effect of baicalin: characterization and biopharmaceutical study [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(1): 125.
- [22] KARIYAWASAM J C, JAYARAJAH U, ABEYSURIYA V, et al. Involvement of the liver in COVID-19: a systematic review[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2022, 106(4): 1026-1041.
- [23] LIAO F L, PENG D H, CHEN W, et al. Evaluation of serum hepatic enzyme activities in different COVID-19 phenotypes[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(4): 2365-2373.
- [24] 王林娣, 邱梅花, 邱小辉. 地衣芽孢杆菌活菌胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺治疗酒精性肝硬化患者的效果[J]. *临床医学工程*, 2024, 31(11): 1369-1370.
- [25] 李向阳, 高春耕, 王全智. 大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(2): 340-344.
- [26] 杨开宁, 王梦梦, 陈秀秀, 等. 不同护肝药物护佑抗痨治疗防治药物性肝损伤发生研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): 384-387.
- [27] ZHANG J, GUO J F, YANG N N, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12): 1051.
- [28] 夏明, 王菲, 陈和敏. 复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽缓解抗结核治疗相关肝损伤的临床研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2025, 22(3): 438-442.

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.04.015

超声弹性成像参数 B/A 比值联合血清 PON-1、sCD40L 对颈动脉斑块稳定性的诊断价值

曲 燕¹, 孔晓阳², 吕新华³

1. 河北省邯郸市人民医院体检科, 河北邯郸 056002; 2. 河北省邯郸市人民医院彩超室, 河北邯郸 056002; 3. 天津市美年大健康体检中心超声科, 天津 300202

摘要:目的 探讨超声弹性成像参数 B/A 比值联合血清对氧磷酶-1 (PON-1)、可溶性 CD40 配体 (sCD40L) 对脑梗死患者颈动脉斑块稳定性的诊断价值。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月邯郸市人民医院收治的 225 例脑梗死患者作为研究组, 另选取同期在邯郸市人民医院体检的 225 例体检健康者作为对照组。对患者进行颈动脉超声检查, 测量颈动脉内膜中层厚度 (IMT), 计算弹性应变率 B/A 比值。根据颈动脉 IMT 将患者分为有斑块组和无斑块组; 依据斑块分型结果将有斑块组患者分为稳定斑块组和不稳定斑块组。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测所有研究对象血清 PON-1、sCD40 水平; 采用 Pearson 相关分析有斑块组患者血清 PON-1、sCD40L 水平与 B/A 比值的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析颈动脉斑块不稳定的影响因素; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 B/A 比值及血清 PON-1、sCD40L 对颈动脉不稳定斑块的诊断价值, 比较曲线下面积 (AUC) 差异。结果 研究组血清 PON-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$), sCD40L 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。有斑块组 131 例, 无斑块组 94 例。有斑块组血清 PON-1 水平低于无斑块组 ($P < 0.05$), sCD40L 水平高于无斑块组 ($P < 0.05$)。稳定斑块组 59 例, 不稳定斑块组 72 例。不稳定斑块组合并高血压比例及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、sCD40L 水平均高于稳定斑块组 ($P < 0.05$), 血清 PON-1 水平及 B/A 比值均低于稳定斑块组 ($P < 0.05$)。在校正 LDL-C、合并高血压后, 多因素 Logistic 回归分析结果显示, B/A 比值升高、血清 PON-1 水平升高均是颈动脉斑块不稳定的保护因素 ($P < 0.05$), 血清 sCD40 水平升高是颈动脉斑块不稳定的危险因素 ($P < 0.05$)。B/A 比值、PON-1、sCD40L 及 3 项联合诊断颈动脉不稳定斑块的 AUC 分别为 0.873、0.713、0.871、0.976, 3 项联合诊断的 AUC 大于 B/A 比值、PON-1、sCD40L 单独诊断的 AUC ($Z = 2.751、3.032、2.856$, 均 $P < 0.05$)。结论 超声弹性成像参数 B/A 比值及血清 PON-1、sCD40L 对颈动脉不稳定斑块均有一定的诊断价值, 且 3 项联合对颈动脉不稳定斑块的诊断效能更高。

关键词: 超声弹性成像; 对氧磷酶-1; 可溶性 CD40 配体; 颈动脉斑块; 稳定性; 诊断

中图分类号: R543.4; R446.1; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2026)04-0524-07

Diagnostic value of ultrasound elastographic parameter B/A ratio combined with serum PON-1 and sCD40L for carotid plaque stability

QU Yan¹, KONG Xiaoyang², LYU Xinhua³

1. Department of Physical Examination, Handan Municipal People's Hospital, Handan, Hebei 056002, China; 2. Color Ultrasound Room, Handan Municipal People's Hospital, Handan, Hebei 056002, China; 3. Department of Ultrasonography, Tianjin Meinian Health Checkup Center, Tianjin 300202, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of ultrasound elastographic parameter B/A ratio combined with serum paraoxonase-1 (PON-1) and soluble CD40 ligand (sCD40L) for the carotid plaque stability in the patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 225 patients with cerebral infarction admitted and treated in the Handan Municipal People's Hospital from January 2022 to January 2024 were selected as the study group, and 225 healthy individuals who underwent physical examination in this hospital during the same period were enrolled as the control group. All patients underwent the carotid ultrasound examination and the carotid intima-media thickness (IMT) was measured. The elastic strain rate B/A ratio was calculated. The patients were divided into the plaque group and non-plaque group based on carotid IMT. These patients in the plaque group were further divided into the stable plaque subgroup and unstable plaque subgroup according to the plaque typing results. The serum PON-1 and sCD40L levels in all study subjects were detected by the

作者简介: 曲燕, 女, 主治医师, 主要从事甲状腺癌、颈动脉粥样硬化方向的研究。

引用格式: 曲燕, 孔晓阳, 吕新华. 超声弹性成像参数 B/A 比值联合血清 PON-1、sCD40L 对颈动脉斑块稳定性的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(4): 524-530.