

# 六味五灵片预防抗结核药物致肝损伤的疗效观察

刘明(青海省传染病专科医院, 西宁 810007)

**摘要:** 目的 观察六味五灵片预防抗结核药物致药物性肝损伤的临床疗效。方法 选择肺结核患者30例, 随机分为治疗组(15例)和对照组(15例), 两组均应用“2HRZE(S)/4HR”方案进行抗结核化疗。同时治疗组加用六味五灵片, 对照组加用葡醛内酯片, 观察两组患者治疗过程中肝损伤发生情况。结果 治疗组患者有1例发生肝损伤, 对照组患者有4例发生肝损伤, 发生率分别为6.7%和26.7%, 两组比较差异有显著统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 六味五灵片能有效预防抗结核药物导致的药物性肝损伤。

**关键词:** 六味五灵片; 抗结核药; 肝损伤

## Preventive effect of Liuweiwuling tablet on liver injury induced by antitubercular agents

LIU Ming (Qinghai Infectious Disease Specialist Hospital, Xining 810007, China)

**Abstract: Objective** To observe the preventive effect of Liuweiwuling tablets for anti-TB medications-induced liver injury. **Methods** Total of 30 patients with pulmonary tuberculosis were randomly divided into the treatment group ( $n = 15$ ) and control group ( $n = 15$ ), all patients received “2HRZE(S)/4HR” therapeutic schedule. Meanwhile, the treatment group added Liuweiwuling tablets and the control group added glucurolactone tablet. The incidences of liver injury in both groups were observed during the treatment process. **Results** The incidence of liver injury was 6.7% (1/15) in the treatment group, which was 26.7% in the control group. There was statistically significant differences between the two groups ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Liuweiwuling tablets can effectively prevent and treat anti-TB medications-induced liver injury.

**Key words:** Liuweiwuling tablets; Antitubercular agents; Liver injury

药物性肝损伤包括药物中毒性肝损伤、代谢异常引起的中毒性损害及特异体质性肝损伤<sup>[1]</sup>。引起药物性肝损伤的药品种类很多, 其中抗结核药物所致的肝损伤较常见<sup>[2]</sup>。本研究采用内服抗结核药物24周并加用六味五灵片治疗结核患者, 并与服用抗结核药物24周并加用葡醛内酯片治疗者进行对照观察, 其疗效现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年12月至2011年1月住院的肺结核患者30例, 疾病诊断依据中华医学会结核病学分会制定的肺结核疾病诊断标准<sup>[3]</sup>, 且均经

血清免疫学检查未并发病毒性肝炎, 无酒精性、药物性、自身免疫性或代谢性肝病, 既往未使用抗结核药物治疗。按照随机数字表法将患者分为治疗组15例, 其中男性10例, 女性5例, 平均年龄 $36 \pm 12$ 岁; 对照组15例, 其中男性7例、女性8例, 平均年龄 $34 \pm 13$ 岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.2 方法 两组患者均采用抗结核方案“2HRZE(S)/4HR”(H: 异烟肼、R: 利福平、Z: 吡嗪酰胺、E: 乙胺丁醇、S: 链霉素, 即强化期: 异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素或乙胺丁醇, 疗程为8周; 巩固期: 异烟肼、利福平, 疗程16周)。抗结核治疗同时, 治疗组给予口服六味五

灵片，每次1.5 g，每日3次；对照组给予口服葡醛内酯片，每次200 mg，每日3次。治疗过程中定期检查肝功能。

1.3 观察指标 观察症状和体征包括乏力、纳差、恶心、肝区不适、腹胀、黄疸等。两组患者于治疗前及治疗后每2周复查血清肝脏生化指标：丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（TBil）、直接胆红素（DBil）、总蛋白（TP）和白蛋白（ALB）。若患者肝功能异常，则每周复查肝功能生化指标。

1.4 统计学处理 应用SPSS软件进行统计学处理，各组间比较用 $\chi^2$ 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者药物性肝损伤发生率比较 治疗组药物性肝损伤发生率为6.7%，对照组药物性肝损伤发生率为26.7%。治疗组肝损伤发生率明显低于对照组，两组比较差异有显著统计学意义（ $P < 0.01$ ），见表1。

2.2 两组患者临床症状比较 治疗组临床症状发生率为13.3%，对照组为46.7%。两组比较差异有显著统计学意义（ $P < 0.01$ ），见表2。

2.3 两组患者治疗后肝功能指标比较 治疗组患者治疗后，血清ALT、AST、TBil、DBil、TP和

ALB水平均明显优于对照组。两组比较差异有显著统计学意义（ $P < 0.01$ ），见表3。

2.4 不良反应 两组患者治疗过程中，均未出现明显不良反应。

3 讨论

所有结核病的化疗要求均遵循“早期、联合、规律、适量、全程”的原则，且异烟肼、利福平、吡嗪酰胺及乙胺丁醇联合使用是目前常用的有效化疗方案。但异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等抗结核药是临床常见的易引起肝损伤的药物<sup>[4]</sup>。异烟肼在肝内经过乙酰化，分解为异烟酸和乙酰肼，乙酰肼与肝细胞内大分子共价结合直接造成肝细胞坏死。利福平是药酶诱导剂，可增加乙酰肼的产生，从而增加异烟肼的肝脏毒性，且三药合用会增加药物的肝毒性，在应用抗结核药物治疗结核的同时加用抗感染保肝药物可以减少药物性肝损伤的发生。国内已有应用抗感染保肝药物成功防治由抗结核药物引起肝损伤的报道<sup>[5,6]</sup>。因此，在本研究中选用抗肝损伤中成药六味五灵片来预防由结核药物引起的肝损伤。

六味五灵片由五味子、女贞子、连翘、莪术、苣荬菜、灵芝孢子粉等中药组成。五味子为木兰科植物五味子的果实，是中医临床常用润肺、滋肾、止汗、止泻、涩精药物，主治咳喘、

表 1 两组患者药物性肝损伤发生率比较

	肝功能正常（例）	肝功能异常（例）	肝损伤发生率（%）
治疗组（n = 15）	14	1	6.7 <sup>a</sup>
对照组（n = 15）	11	4	26.7

注：<sup>a</sup>与对照组比较， $P < 0.01$

表 2 两组患者临床症状比较

	乏力（例）	纳差（例）	恶心（例）	肝区不适（例）	腹胀（例）	黄疸（例）	发生率（%）
治疗组（n = 15）	1	1	0	0	0	0	13.3 <sup>a</sup>
对照组（n = 15）	2	2	1	1	1	0	46.7

注：<sup>a</sup>与对照组比较， $P < 0.01$

表 3 两组患者治疗后肝功能指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

	ALT（U/L）	AST（U/L）	TBil（mmol/L）	DBil（mmol/L）	TP（g/L）	ALB（g/L）
治疗组（n = 15）	24.1 ± 5.3 <sup>a</sup>	20.7 ± 4.8 <sup>a</sup>	15.6 ± 3.7 <sup>a</sup>	6.2 ± 5.4 <sup>a</sup>	71.0 ± 7.9	44.1 ± 4.7
对照组（n = 15）	33.3 ± 6.7	37.9 ± 9.2	20.0 ± 7.4	7.1 ± 6.1	69.9 ± 6.8	42.9 ± 5.5

注：<sup>a</sup>与对照组比较， $P < 0.01$

自汗、盗汗、遗精、久泻、神经衰弱等证。五味子的主要有效部位有挥发油、木脂素、有机酸、多糖、脂肪油、氨基酸、色素、鞣质等。现代药理研究表明,木脂素可减轻中毒性肝损伤的物质代谢障碍,轻度增加肝糖原,减轻肝细胞脂肪变化,减轻中毒致病因子对肝细胞线粒体和溶酶体的破坏;五味子粗多糖,可使四氯化碳致肝损伤小鼠升高的ALT显著下降,肝糖原含量显著升高<sup>[7]</sup>。女贞子为木犀科植物女贞的干燥成熟果实,味甘苦,性平,有滋补肝肾、强腰膝、聪耳目的功能,主治肝肾阴虚、头晕目眩、耳鸣、头发早白、腰膝酸软、老年习惯性便秘等。女贞子含有多种化学成分,最先发现的是女贞子含有较高含量的齐墩果酸(OLA),后又发现了乙酰齐墩果酸、熊果酸等<sup>[8]</sup>。OLA对于CCl<sub>4</sub>所致的肝损伤有缓解作用,能显著降低谷ALT及AST的活性,对多种肝脏毒物均有抵抗作用,可显著降低乙酰氨基苯酚对肝脏的毒害及镉诱导的肝损伤<sup>[9]</sup>。另外,女贞子中的红景天苷可显著降低肝损伤所致血清ALT、NO的升高,降低损伤肝组织MDA、TG的含量<sup>[10]</sup>。同时连翘、苣荬菜有保肝、利湿解毒作用。灵芝孢子粉能增强机体免疫力,莪术清瘀热并可改善肝脏微循环<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示,在强化期和巩固期使用抗结核药物和六味五灵片联合治疗肺结核,显著降低了因使用抗结核药物引起的药物性肝损伤的发生率,结果要优于抗结核药物联合葡醛内酯组。

因此,与葡醛内酯相比,六味五灵片对预防抗结核药物引起的药物性肝损伤具有更显著的防治疗效,并且在改善临床症状发生、肝功能指标方面均优于葡醛内酯组。充分说明六味五灵片对于防治抗结核药物引起肝损伤的疗效值得肯定,与魏兆勇等<sup>[12]</sup>的结论一致。综上所述,六味五灵片能够有效预防抗结核药物所致的肝损伤,值得在临床上推广。

#### 参考文献

- [1] 阎明. 药物性肝病的发病机制[J]. 中华肝脏病杂志,2004,12:240.
- [2] 谭永康. 药物性肝病[J]. 中国防痨杂志,2002,2:41-43.
- [3] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2001,24:70-74.
- [4] 周应初, 刘斌. 抗结核药致肝损害的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志,2011,31:361-365.
- [5] 付月箫, 谷灿立, 田中伟. 中西医结合治疗药物性肝损伤临床研究[J]. 中国中医急症,2006,15:850-851.
- [6] 陈燕琴, 高同军, 迟俭, 等. 双环醇片治疗抗结核药物性肝损害临床疗效和安全性分析[J]. 传染病信息,2005,18:188-189.
- [7] 李明珠, 王艳杰, 徐放. 五味子粗多糖抑制肿瘤和抗突变作用的实验研究[J]. 黑龙江中医药,2007,3:40-41.
- [8] 黄新苹, 王武朝. 中药女贞子的化学成分研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2011,38:47-51.
- [9] 郑丽丽, 陈文, 冯书晓, 等. 抗肝炎病毒植物药有效部位筛选研究概况[J]. 中国中医药信息杂志,2007,14:83-85.
- [10] 张立海, 宋友华, 孙春华, 等. 反相高效液相色谱法测定女贞子中红景天苷的含量[J]. 中国药学杂志,2001,36:760-761.
- [11] 刘虹, 周甄鸿, 刘志宏. 灵芝孢子粉药理作用研究进展[J]. 天津中医学院学报,2002,21:50-51.
- [12] 魏兆勇, 褚廷广. 六味五灵片对肺结核化疗所致药物性肝损伤防治作用临床观察[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14:299-300.

收稿日期: 2011-10-09