

门冬氨酸鸟氨酸颗粒防治肿瘤化疗引起药物性肝功能损伤的临床研究

蔡小鹏, 张春晓, 苏飞, 宋海滨 (武汉大学中南医院肿瘤科, 武汉 430071)

摘要: 目的 观察门冬氨酸鸟氨酸颗粒对恶性肿瘤术后化疗患者的肝功能损伤保护作用。方法 选择110例恶性肿瘤术后需行系统化疗的患者, 将其随机分为试验组(55例)和对照组(55例), 试验组给予门冬氨酸鸟氨酸颗粒治疗, 对照组化疗期间不使用护肝治疗。观察化疗后肝损伤的发生率, 化疗前后天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和总胆红素(TBil)的变化以及化疗后肝损伤程度。结果 试验组中化疗药物肝功能损伤发生率显著低于对照组(22.8% vs 61.8%, $P < 0.001$)。试验组化疗结束后AST、ALT和TBil的平均数值[(40.5 ± 26.1) U/L, (45.7 ± 25.4) U/L, (14.7 ± 11.2) μmol/L]均显著低于对照组化疗后的平均数值[(92.3 ± 48.2) U/L, (94.2 ± 37.4) U/L, (44.1 ± 26.5) μmol/L], 两组中的3项指标对比差异均有统计学意义(P 值分别为0.003、0.010、0.047)。试验组药物性肝功能损伤的严重程度低于对照组($P < 0.001$)。结论 门冬氨酸鸟氨酸颗粒可以降低患者因化疗导致的肝功能损伤发生。

关键词: 门冬氨酸鸟氨酸; 肿瘤化疗; 药物性肝功能损伤; 随机对照试验

Clinical research of Ornithine Aspartate on the drug-induced liver injury from chemotherapy drugs

CAI Xiao-peng, ZHANG Chun-xiao, SU Fei, SONG Hai-bin (Department of Surgical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects of ornithine aspartate (OA) on protecting liver function from the impairment of chemotherapy drugs for malignant tumors. **Methods** Total of 110 postoperative patients who needed chemotherapy were selected and randomly divided into experimental group and control group, 55 cases in each group. The experimental group were given chemotherapy combined with OA and the control group were given chemotherapy only. Both of the two groups received 4 period of chemotherapy, AST, ALT and TBil were detected every two weeks. **Results** The rate of liver function impairment in experimental group was significantly lower than that of the control group (22.8% vs 61.8%, $P < 0.001$). After the whole chemotherapy, the levels of AST, ALT and TBil in experimental group [(40.5 ± 26.1) U/L, (45.7 ± 25.4) U/L, (14.7 ± 11.2) μmol/L] were significantly lower than those in control group [(92.3 ± 48.2) U/L, (94.2 ± 37.4) U/L, (44.1 ± 26.5) μmol/L], ($P = 0.003, 0.010, 0.047$, respectively). The severity of liver function impairment in experimental group was also lower than that in control group ($P < 0.001$). **Conclusion** Ornithine Aspartate could protect the liver function from the impairment of chemotherapy drugs in patients underwent radical surgery.

Key words: Ornithine Aspartate; Chemotherapy; Drug-induced liver injury; Random control trial

化学治疗是目前针对恶性肿瘤治疗的主要方法之一, 但由于临床所使用的大部分化疗药物的肝脏毒性作用, 容易使患者因肝脏功能受损而影响化疗的进行。对于恶性肿瘤术后需进行全身综合治疗的患者来说, 术后化疗的及时和顺利进行还可巩固手术疗效, 减少术后复发和转移的几率。因此, 在化

疗期间选择合适有效的护肝药物可以最大程度的保障化疗的进行, 提高化疗的治疗效果。

门冬氨酸鸟氨酸是由门冬氨酸和鸟氨酸形成的稳定二肽聚合物。一方面, 门冬氨酸鸟氨酸可以加强肝脏内谷氨酰胺的合成, 另一方面, 其也间接参与三羧酸循环以及核酸的合成。门冬氨酸鸟氨酸具有提高肝脏解毒能力, 加强肝脏细胞能量的生成并加速肝脏细胞的自我修复和再生的作用^[1,2]。同

时, 门冬氨酸鸟氨酸也可与 N- 甲基 -D- 门冬氨酸 (NMDA) 受体结合, 发挥其抗炎作用^[3]。在既往的研究中, 其对肝性脑病^[4] 和非酒精性脂肪性肝炎^[5] 有较好的疗效。

本研究共收集了 110 例恶性肿瘤术后化疗病例进行分析, 探讨门冬氨酸鸟氨酸颗粒在化疗过程中对药物性肝功能损伤的保护作用。

1 资料与方法

1.1 资料选择 选择2014年2月至2015年2月武汉大学中南医院肿瘤科的恶性肿瘤术后化疗病例110例。在治疗前通过双盲法抽签, 将患者随机分为两组: 试验组(化疗加门冬氨酸鸟氨酸颗粒护肝组): 共55例, 男性患者26例, 女性患者29例, 年龄26~68岁, 中位年龄42.8岁。其中非小细胞肺癌12例, 食管癌6例, 乳腺癌14例, 胃癌12例, 结直肠癌11例。对照组(单纯化疗组): 55例, 男性患者24例, 女性患者31例, 年龄30~65岁, 中位年龄40.6岁。其中非小细胞肺癌14例, 食管癌5例, 乳腺癌15例, 胃癌10例, 结直肠癌11例。入选标准: 病理学诊断明确, 治疗过程中通过随访无肝转移发生的患者; 治疗期间, 患者的KPS评分>70分, 可以耐受化疗的其他不良反应; 两组患者在化疗前的天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)指标均处于正常范围; 实验室检查已排除患有病毒性肝炎; 化疗前经腹部彩色超声或CT证实无肝、脾肿大; 化疗过程中骨髓造血功能正常, 未受明显抑制, 化疗前评估能耐受化疗的骨髓抑制。排除标准: 化疗前已出现肝功能损伤[AST和(或)ALT指标异常]; 停止化疗后异常的肝功能指标不能快速恢复; 有导致肝功能损伤的其他病因或疾病的临床证据。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案选择 非小细胞肺癌采用吉西他滨+顺铂/紫杉醇+顺铂方案, 食管癌采用多西他赛+顺铂方案, 乳腺癌采用环磷酰胺+表柔比星序贯紫杉醇方案, 结直肠癌采用奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶方案, 每个方案采用标准剂量, 每个病例化疗4个疗程。试验组: 自化疗前1天开始口服门冬

氨酸鸟氨酸颗粒(剂量为3 g, 口服, 每日3次), 直至化疗结束1周。对照组: 化疗期间不使用护肝治疗。两组患者在治疗期间均每周定期复查肝功能指标。如发现指标异常, 须行进一步检查除外活动性肝炎及肝转移等因素。在排除上述因素后方可诊断为化疗药物性肝功能损伤。肝功能损伤分度按照WHO抗癌药物不良反应分度标准进行判定, 分为0度(正常高值1.25倍以下)、I度(正常高值1.26~2.5倍)、II度(正常高值2.6~5.0倍)、III度(正常高值5.1~10倍)和IV度(正常高值10倍以上)^[6]。

1.2.2 统计方法 研究结果采用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理。两组不良反应发生率比较采用 χ^2 检验, 化疗后两组 AST、ALT 和 TBil 的对比采用 t 检验, 两组患者在肝功能损伤严重程度上的对比则采用非参数检验中的秩和检验(Mann-Whitney U 检验)进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗药物所致肝功能损伤发生率 试验组中, 有12例患者出现肝功能损伤, 占该组人数的22.8%。在对照组中, 有34例患者出现肝功能损伤, 占该组人数的61.8%。经分析, 经护肝治疗后患者的化疗药物肝功能损伤发生率低于对照组无护肝治疗的化疗药物肝功能损伤发生率, 差异有统计学意义($\chi^2 = 18.084$, $P = 0.000$), 见表1。

2.2 转氨酶及总胆红素在化疗后的对比 化疗结束后, 试验组 AST、ALT 和 TBil 的平均值分别为(40.5 ± 26.1) U/L、(45.7 ± 25.4) U/L、(14.7 ± 11.2) $\mu\text{mol/L}$, 均显著低于对照组化疗后的平均数值, 分别为(92.3 ± 48.2) U/L、(94.2 ± 37.4) U/L、(44.1 ± 26.5) $\mu\text{mol/L}$, 差异有统计学意义(P 值分别为0.003、0.010、0.047), 见表2。

2.3 肝功能损伤严重程度分析 试验组中发生 I~II 度肝功能损伤仅12例, III~IV度肝功能损伤1例, 对照组中发生 I~II 度肝损伤23例, III~IV度肝损伤5例。经 Mann-Whitney U 检验分析, 试验组药物性肝功能损伤的严重程度显著低于对照组, 两者差异有统计学意义($z = -3.723$, $P = 0.000$), 见

表1 恶性肿瘤患者术后化疗药物性肝损伤发生率[例(%)]

组别	例数	发生肝损伤	未发生肝损伤
试验组	55	12 (22.8)	43 (77.2)
对照组	55	34 (61.8)	21 (38.2)
χ^2 值	-	18.084	
P 值	-	0.000	

注: “-”表示无相关数据

表 3。

3 讨论

肝功能损伤是最常见的肿瘤化疗药物不良反应之一。目前,抗肿瘤药物占我国药物性肝功能损伤病因的第 4 位,其发生率仍在持续上升^[7]。许多化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也会引起肝脏细胞的损伤、变性、甚至坏死及胆汁淤积等改变^[8]。化疗药物所致的肝功能损伤一般是由药物或其代谢产物的直接作用所致,分为急性肝功能损伤和慢性肝功能损伤,以急性肝功能损伤更为常见。通常表现为 AST、ALT、TBil 等升高,部分患者还会表现出凝血酶原时间延长^[9],极少患者会出现免疫性血小板减少症^[10]。肝功能损伤在化疗过程中和化疗结束后 1 个月内均可发生,主要发生在化疗结束后 1~2 周内^[11]。研究表明,各类抗肿瘤药物均可能引起肝毒性,从而导致不同程度的肝脏功能损害。目前所采用化疗方案中的常用抗肿瘤药物均在此列,如氟尿嘧啶、环磷酰胺、吉西他滨、顺铂、奥沙利铂、伊立替康等^[12-16]。研究发现,药物引起肝功能损伤的机制可能通过以下两种途径:①药物的异常代谢,包括遗传多态性所导致的药物代谢酶的活性降低,导致药物原形和药物中间代谢产物增加,再通过毒性作用直接损伤肝脏细胞;②免疫系统介导的肝功能损伤。药物进入体内后即成为一种抗原,进而可以分别激活细胞免疫和体液免疫两大免疫系统。再通过免疫细胞介导的细胞毒性作用以及免疫复合物的直接毒性作用来损伤肝脏细胞或破坏肝脏结构,进而导致胆汁淤积和肝细胞坏死^[17]。其中,前者是化疗药物致肝功能损伤最常见的方式。

基于目前通用的化疗方案,联合化疗对肝功能的损害更为明显,严重者可能延误肿瘤治疗的最佳时机甚至危及生命。此外,化疗药物对肝功能的损害程度与药物剂量呈正相关。如在化疗期间可以予以有效的护肝治疗,则可以帮助患者顺利完成化疗过程,达到有效的化学治疗效果。门冬氨酸鸟氨酸是合成尿素和谷氨酰胺的必备底物,其参与三羧酸循环及核酸的合成。而谷氨酰胺又是氨的解毒产物,同时也是氨的储存运输形式。门冬氨酸参与肝脏细胞内核酸的合成,也参与肝脏细胞的修复及再生过程,并可以通过鸟氨酸循环、三羧酸循环以及联合转氨基等复杂的生化酶促反应,为肝脏细胞提供能量、核苷酸及细胞信号调控因子,进而激活肝脏的解毒功能。鸟氨酸可以直接参与尿素循环,其与循环中的氨等有毒代谢物结合后可以促进尿素合成,加速体内有毒物质的排出。因此,门冬氨酸鸟氨酸具有降低转氨酶、降低血氨浓度、促进胆红素代谢的功能,从而减少肝细胞损伤,提高肝功能的修复能力^[18,19],可以考虑作为预防和治疗化疗药物肝功能损伤的主要药物。近期也有研究表明,门冬氨酸鸟氨酸结合异甘草酸镁等护肝药物共同治疗化疗药物性肝功能损伤亦能得到较好的疗效^[20]。

门冬氨酸鸟氨酸颗粒(瑞甘颗粒)是门冬氨酸鸟氨酸的口服冲剂。方便患者在院外使用,同时亦具有良好的口服药物吸收效果。研究显示该口服药的药-时曲线下面积与静脉滴注相似,其生物利用度约 82%。口服门冬氨酸鸟氨酸在上消化道几乎完全分解为鸟氨酸和门冬氨酸,其主要代谢产物从尿中排泄^[21]。常规服用能够减少患者的住院时间,且可以为患者带来极大的便利和较好的生活质量。

表 2 恶性肿瘤患者术后化疗前后 AST、ALT 和 TBil 变化情况

组别	时间	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
试验组 (n=55)	化疗前	25.4 \pm 9.2	26.5 \pm 10.6	17.0 \pm 6.3
	化疗后	40.5 \pm 26.1*	45.7 \pm 25.4*	14.7 \pm 11.2*
对照组 (n=55)	化疗前	25.0 \pm 14.3	27.0 \pm 15.1	16.8 \pm 6.2
	化疗后	92.3 \pm 48.2	94.2 \pm 37.4	44.1 \pm 26.5
t 值	-	-3.502	-3.231	-2.298
P 值	-	0.003	0.010	0.047

注:“*”表示与对照组化疗后相比

表 3 恶性肿瘤患者术后化疗期间肝功能损伤程度分析 [例(%)]

组别	例数	0 度	I ~ II 度	III ~ IV 度
试验组	55	42 (76.36)	12 (21.82)	1 (1.82)
对照组	55	23 (41.82)	27 (49.09)	5 (9.09)
z 值	-		-3.723	
P 值	-		0.000	

注:“-”为无相关数据

本研究结果表明,通过围化疗期的口服门冬氨酸鸟氨酸颗粒(瑞甘颗粒)护肝治疗,可以显著降低患者因化疗导致的肝功能损伤发生,并有降低转氨酶和胆红素的作用。且对已发生的肝功能损伤也能起到一定的控制作用。在本研究的试验组中,患者并未出现III度及以上的肝功能损伤。另外,口服护肝药物可以完全在院外使用,从而能够缩短患者的住院时间,减少住院费用,提高患者化疗期间的生活质量,保证化疗的顺利进行。

参考文献

- [1] Grungreiff K, Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in chronic liver disease[J]. *Medizinische Welt*,2001,52:219-226.
- [2] Jiang Y, Chen L, Wu SM. Clinical application and pharmacological effect of L-ornithine-L-aspartate[J]. *World J Infect*,2007,7:415-418.
- [3] 成军. 门冬氨酸鸟氨酸的肝病临床应用与研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2015,7:49-51.
- [4] 苑林. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗急性肝性脑病的临床疗效观察[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*,2014,23:825-827.
- [5] 田丽艳, 陆伦根, 唐承薇, 等. 门冬氨酸-鸟氨酸颗粒剂治疗非酒精性脂肪性肝炎的多剂量平行对照临床研究[J]. *中华肝脏病杂志*,2013,21:528-532.
- [6] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,1996:30-32.
- [7] 张智峰, 赵钢. 我国药物性肝损伤病因演变的Meta分析[J]. *医学与哲学*,2013,34:8-13.
- [8] Pauli-Magnus C, Meierp J, Stieger B. Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Semin Liver Dis*,2010,30:147-159.
- [9] 冯艳. 112例药物性肝损害临床分析[J]. *医学信息*,2013,22:629.
- [10] 方国平, 钱梅云, 翟德芳, 等. 药物性肝损伤并免疫性血小板减少症1例[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,23:786-787.
- [11] 刘美岑, 郭丽珍, 沈洁, 等. 恶性肿瘤化疗药物性肝损伤109例临床特点分析[J]. *福建医药杂志*,2014,36:24-27.
- [12] Dos Santos NA, Martins NM, Curti C, et al. Dimethylthiourea protects against mitochondrial oxidative damage induced by cisplatin in liver of rats[J]. *Chem Biol Interact*,2007,15,170:177-86.
- [13] 丁建华, 汤巧云, 孙萍, 等. 晚期非小细胞肺癌患者化疗后肝损伤164例临床分析[J]. *肿瘤研究与临床*,2015,27:39-43.
- [14] Bibeau F, Gil H, Castan F, et al. Comment on 'Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab[J]. *Br J Cancer*,2013,109:3127-3129.
- [15] 张海峰, 高静, 林娜, 等. 环磷酰胺致肝损伤时肝细胞线粒体的变化[J]. *江苏大学学报(医学版)*,2008,18:19-22.
- [16] 王晓芳, 王颖. 结直肠癌常用化疗药引起肝损伤的研究[J]. *现代肿瘤医学*,2014,22:1264-1268.
- [17] 明雅南, 刘晓琳, 茅益民. 药物性肝损伤发病机制研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*,2014,17:657-660.
- [18] 刘艳华, 张剑波, 薄晓通, 等. 门冬氨酸鸟氨酸治疗失代偿期肝硬化的疗效观察[J]. *广西医学*,2015,37:696-697.
- [19] 程多, 姜军, 赵君慧. 化疗药物引起的药物性肝损伤的研究进展[J]. *医学信息*,2015,28:356.
- [20] 李晓芳, 王海雄, 裴毅. 异甘草酸镁联合门冬氨酸鸟氨酸治疗化疗药物性肝损伤临床疗效观察[J]. *临床医药实践*,2015,24:656-659.
- [21] 陈孝治. 瑞甘[J]. *中南药学*,2004,2:254-255.

收稿日期: 2016-1-20