

双环醇片治疗甲亢性肝损害临床疗效分析

徐宝荣(首都医科大学附属北京友谊医院 内分泌科, 北京 100050)

摘要: 目的 观察双环醇片治疗甲亢性肝损伤临床疗效。方法 将97例甲亢性肝损伤患者随机分为两组, 均常规选择抗甲状腺药物甲巯咪唑每日15 mg口服, 试验组49例, 同时每日口服双环醇片75 mg治疗, 对照组48例, 同时每日口服甘草酸二铵胶囊450 mg, 两组疗程均为4周。观察治疗前后的疗效。结果 治疗4周后, 两组肝功能均有不同程度改善, 但试验组更为明显($P < 0.05$), 在综合疗效方面, 试验组显效率及总有效率均明显优于对照组, 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$)。经研究者判断, 未发现药物相关不良事件。结论 每日口服双环醇片75 mg能有效治疗甲亢性肝损伤。

关键词: 双环醇; 甲状腺功能亢进; 肝损伤

Clinical analysis on effect of bicyclol on liver injury induced by hyperthyroidism

XU Bao-rong (Department of Endocrinology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of bicyclol on liver injury induced by hyperthyroidism.

Methods Total of 97 patients with liver injury induced by hyperthyroidism were randomly divided into two groups: treatment group (49 cases) and control group (48 cases). Both groups received oral anti-thyroid drug tapazole (15 mg daily). Patients in treatment group were orally treated with bicyclol (75 mg daily), and in control group received diammonium glycyrrhizinate capsules (450 mg daily) orally. The treatment course for both groups was 4 weeks. Curative effect after the treatment was observed. **Results** After treatment for 4 weeks, liver function in both groups were improved, which were more significant in treatment group compared with the control group ($P < 0.05$). For the comprehensive effect, the rate of marked effect and total effect of treatment group were superior to that of the control group with statistical significance ($P < 0.01$). No drug-related adverse events detected during the treatment. **Conclusions** Bicyclol is effective and reliable in the treatment of liver injury induced by hyperthyroid.

Key words: Bicyclol; Hyperthyroid; Liver injury

甲亢性肝损害临床上比较常见, 文献报道甲亢性肝病临床发病率为20%~25%^[1], 国内学者利用前瞻性调查研究确诊为毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)患者肝功能变化, 其中52.6%的患者存在甲亢所致肝功能损害^[2]。对这些患者应做到既有效控制甲亢, 又尽快恢复肝功能, 因此寻找有效的保肝治疗是甲亢伴肝损伤患者综合治疗的重要方面。本研究针对甲亢性肝损伤患者, 应用双环醇片或甘草酸二铵胶囊进行治疗, 比较两者疗效, 以了解双环醇片对甲亢性肝损伤的治疗作用, 现

报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2007年10月至2010年9月本院确诊的初发Graves病伴肝功能异常患者97例, 除外酒精性肝损伤、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎及药物性肝损伤。采用SPSS 16.0统计软件生成随机表, 入选病例按1:1比例随机分为试验组和对照组。试验组49例, 其中男性11例, 女性38例, 年龄18~65岁, 平均年龄32.4岁。对照组48例, 其中男性9例, 女性37例, 年龄18~63岁, 平均年龄31.1岁。两组性别、年龄及病情差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 方法 两组患者常规选择抗甲状腺药物甲巯咪唑每日15 mg口服，试验组同时口服双环醇片每次25 mg，每日3次；对照组同时口服甘草酸二铵胶囊每次150 mg，每日3次。两组疗程均为4周，且治疗期间未用其他保肝药物。

1.3 观察指标 记录患者在保肝治疗前后的症状和体征，包括乏力、纳差、黄疸、肝区痛、肝肿大等，并分别于治疗前后检测肝功能、甲状腺激素和血、尿常规及肾功能。观察患者用药后是否出现恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、皮疹、发热等不良反应。

1.4 疗效判断标准 显效：临床症状和体征消失，肝功能恢复正常。有效：临床症状和体征好转，肝功能下降幅度超过50%。无效：未能达到上述标准。

1.5 统计学处理 应用SPSS 11.0统计学软件进行t检验及 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能指标变化比较 治疗4周后，两组患者肝功能均有不同程度改善，但试验组更为明显，明显优于对照组，见表1。

2.2 两组患者治疗后疗效比较 试验组显效率及总有效率均明显优于对照组，差异有统计学意义，见表2。

2.3 不良反应 两组患者治疗期间未出现与研究药物相关的心血管、肾功能、消化道及过敏性皮疹等不良反应。

3 讨论

甲状腺功能亢进（简称甲亢）为内分泌系统的常见疾病，有报道称发病率可达1%。甲亢可使肝细胞受损且肝组织发生纤维化^[3,4]。虽然肝脏严重受损者少见，但严重者尤其伴营养不良、感染、休克及心衰时，常见肝损伤且甲亢病情加重。甲亢时肝损伤的发生机制是多方面的：①甲状腺素可自由弥散入肝细胞内，并在其中进行转化与水解代谢，升高的甲状腺素不仅对肝脏有直接毒性，且加重肝脏负担，降低肝脏对甲状腺素的转化率，进一步加重肝损伤；②甲亢时肝血流量并无明显变化，但因代谢亢进可致细胞处于相对缺氧状态，尤其是肝小叶中心区域细胞处于缺氧，严重时可能造成中心性坏死；③甲亢时肝糖原分解增加，必需氨基酸和维生素消耗过多，肝脏本身的保护功能降低；④免疫功能紊乱：甲亢属自身免疫性疾病，自身免疫反应也可引起肝细胞损害^[5,6]。甲亢性肝损伤治疗上以控制甲亢为主，同时辅以保肝治疗^[7]。

基础研究显示^[8-11]，双环醇对刀豆蛋白A、顺铂、四环素、酒精及肝脏热缺血再灌注等引起的实验性肝损伤均具有明显保护作用。双环醇可促进部分肝切除大鼠肝细胞再生，影响小鼠肝脏基因表达谱。双环醇诱导27 kDa和70 kDa热休克蛋白过表达，从而抑制细胞核因子NF- κ B表达，通过清除自由基，保护肝细胞膜和线粒体，使肝细胞核DNA免受损伤并减少细胞凋亡的发生，从而起到保

表 1 两组患者治疗前后肝功能指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

		ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIl (μ mol/L)	ALP (U/L)
试验组 (n = 49)	治疗前	140.28 \pm 64.52	101.23 \pm 44.24	22.11 \pm 8.39	182.11 \pm 69.25
	治疗后	29.01 \pm 21.52 ^a	30.17 \pm 16.83 ^a	10.51 \pm 4.45	90.43 \pm 54.87
对照组 (n = 48)	治疗前	135.61 \pm 61.20	96.07 \pm 40.12	20.80 \pm 7.88	172.50 \pm 56.54
	治疗后	55.81 \pm 32.23	53.14 \pm 35.68	14.32 \pm 5.12	87.61 \pm 60.22

注：^a与对照组相比 $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗后疗效比较[例 (%)]

	显效率	有效率	总有效率	无效率
试验组 (n = 49)	35 (71.4) ^a	9 (18.4)	44 (89.8) ^a	4 (8.2)
对照组 (n = 48)	20 (41.6)	11 (22.9)	31 (64.6)	17 (35.4)

注：^a与对照组相比 $P < 0.01$

肝作用^[12,13]。I~IV期临床试验结果显示双环醇片服用方便,安全性好,有明显的保肝降酶作用^[14,16]。近期研究表明,双环醇片对由抗结核药物、抗肿瘤药物引发的肝损伤具有明显的预防和改善作用^[17,18]。双环醇可减轻肝脏炎症,保护肝脏细胞免受损伤而使胶原合成和分泌减少,同时促进胶原降解和吸收而抑制纤维化的形成和发展^[19]。

本研究应用双环醇片治疗甲亢性肝损伤患者,观察治疗前后患者症状、体征、肝功能变化情况和不良反应的发生。结果表明,两组患者治疗4周后肝功能均有不同程度改善,但试验组更为明显($P < 0.05$)。在综合疗效方面,试验组显效率及总有效率均明显优于对照组,差异有显著统计学意义($P < 0.01$),且两组患者在治疗期间均未发生明显不良反应,表明双环醇片对甲亢性肝损伤有显著疗效,其安全性好,服用方便,患者依从性好,值得在临床推广应用。由于本研究样本数量有限,有待扩大样本数进一步临床验证。

参考文献

- [1] 黄泳齐. 肝病与全身性疾病[M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学出版社, 1993. 1150-1153.
- [2] 吴作艳, 王炳元. 甲亢性肝损害[J]. 中国实用内科杂志, 2002, 22: 311-312.
- [3] Videla LA, Smok G, Troncoso P, et al. Influence of hyperthyroidism on lindane-induced hepatotoxicity in the rat[J]. *Boichem Pharmacol*, 1995, 50: 1557-1565.
- [4] 王陆军, 杨永平. 肝硬化患者Child-Tnrcotte分级与病理诊断预后及纤维化指标关系的研究[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25: 895.
- [5] 梁扩寰. 肝脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 944.
- [6] 何云, 袁凤仪. 肝病与全身系统疾病诊断治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002. 244-246.
- [7] 刘新民. 实用内分泌学[M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 1997. 523.
- [8] 于英男, 郭江, 李烨, 等. 双环醇对刀豆蛋白A引起肝损伤小鼠肝脏基因表达谱的影响[J]. 药理学报, 2008, 43: 596-600.
- [9] Ying-Nan Yu, Hui Chen, Yan Li. Effect of bicyclol on cisplatin-Induced hepatotoxicity in the hepatocarcinoma 22 tumour-bearing mice[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104: 300-305.
- [10] Hong-Yan Yu, Bao-Lian Wang, Jing Zhao, et al. Protective effect of bicyclol on tetracycline-induced fatty liver in mice[J]. *Toxicology*, 2009, 261: 112-118.
- [11] Jing Zhao, Hui Chen, Yan Li. Protective effect of bicyclol on acute alcohol-induced liver injury in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 586: 322-331.
- [12] 刘耕陶. 双环醇的抗病毒与肝细胞保护作用及其作用机制[J]. 中国新药杂志, 2001, 10: 325-327.
- [13] 赵冬梅, 刘耕陶. 双环醇对刀豆蛋白所致小鼠肝细胞核DNA损伤的保护作用[J]. 中华医学杂志, 2001, 81: 844-848.
- [14] 计焱焱, 程能能, 姚光弼. 30例健康志愿者口服双环醇片剂的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2001, 6: 219-221.
- [15] 姚光弼, 计焱焱, 王勤环, 等. 双环醇治疗慢性乙型肝炎双盲、随机、对照的临床研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 82: 958-960.
- [16] 姚光弼, 徐道振, 兰培, 等. 双环醇治疗2200例病毒性肝炎的安全性和疗效分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24: 421-426.
- [17] 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.
- [18] 周建凤, 陈书长, 白春梅, 等. 双环醇片防治化疗药物性肝损害的研究[J]. 肝脏, 2007, 12: 286-287.
- [19] 易建华, 李伟, 熊英, 等. 双环醇治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2006, 23: 57-59.

收稿日期: 2011-03-12