

论著·临床研究

双环醇片与肝爽颗粒对抗结核药物性肝损伤的疗效分析*

肖 兴,陆秀扬,吴传志,黄 勇[△],侬吟吟,杨 静,胡 茜,陈 美

(毕节市第三人民医院,贵州 毕节 551700)

[摘要] **目的** 探讨双环醇片与肝爽颗粒治疗抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI)的临床疗效。**方法** 选取2022年1月至2024年8月该院收治的确诊ATB-DILI患者150例,采用随机数表法分为A组、B组和C组,每组50例,分别给予双环醇片、肝爽颗粒、双环醇片联合肝爽颗粒治疗,比较各组患者临床疗效。**结果** 各组患者治疗后肝功能指标[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)]均明显降低,C组患者保肝治疗1个月后AST水平明显低于A组,ALT、AST、GGT水平均明显低于B组,A组患者ALT、AST水平明显低于B组,C组患者总有效率明显高于A、B组,ALT、AST、GGT降低程度均明显大于A、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 联合应用双环醇片和肝爽颗粒治疗ATB-DILI患者具有较好的临床疗效,为临床用药提供了参考依据。

[关键词] 肺结核; 护肝药; 抗结核药物性肝损伤; 抗结核治疗; 疗效分析

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.08.009 中图法分类号:R521

文章编号:1009-5519(2025)08-1820-04 文献标识码:A

Efficacy analysis of bicyclol tablets and GanShuang granules
on anti-tuberculosis drug-induced liver injury*

XIAO Xing, LU Xiuyang, WU Chuanzhi, HUANG Yong[△], NONG Yinyin,
YANG Jing, HU Xi, CHEN Mei

(The Third People's Hospital of Bijie, Bijie, Guizhou 551700, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of bicyclol tablets and GanShuang granules in the treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATB-DILI). **Methods** A total of 150 patients with ATB-DILI admitted to the hospital from January 2022 to August 2024 were selected and divided into group A, group B and group C by random number table method, with 50 cases in each group. They were treated with bicyclol tablets, Ganshuang granules and bicyclol tablets combined with Ganshuang granules, respectively. The clinical efficacy of each group was compared. **Results** The liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and γ -glutamyl transpeptidase (GGT)] of patients in each group were significantly decreased after treatment. The AST level of patients in group C was significantly lower than that in group A after one month of liver protection treatment, and the levels of ALT, AST and GGT were significantly lower than those in group B. The levels of ALT and AST in group A were significantly lower than those in group B. The total effective rate of patients in group C was significantly higher than that in group A and group B, and the reduction of ALT, AST and GGT was significantly higher than that in group A and group B, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The combined application of bicyclol tablets and GanShuang granules has a good clinical effect in the treatment of ATB-DILI patients, which provides a reference for clinical medication.

[Key words] Pulmonary tuberculosis; Hepatoprotective drugs; Anti-tuberculosis drug-induced liver injury; Anti-tuberculosis treatment; Efficacy analysis

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的一种慢性传染病,主要累及肺部,形成肺结核,也可侵犯其他器

官,引起肺外结核。2021年世界卫生组织发布了《2021—2025年全球结核病报告》^[1],在3份涉及结核

* 基金项目:贵州省毕节市科学技术联合基金项目(毕科联合[2022]5号)。

作者简介:肖兴(1987—),本科,主管药师,主要从事抗感染药物治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail:493706742@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250526.1048.008\(2025-05-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250526.1048.008(2025-05-26))

病、人类免疫缺陷病毒相关性结核病、耐多药结核病的全球高负担国家名单中我国均名列其中。结核病治疗需面对的主要问题是疗程长,需联合多种抗结核药物,这将导致药物不良反应增加,患者治疗依从性降低,影响疗效^[2]。

目前,对药物敏感的结核病的治疗为一线抗结核药——异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的联合用药治疗。在药物治疗期间患者可能会出现各种不同的不良反应,其中以抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI)危害最大^[3-5]。发生 ATB-DILI 后患者会出现不同程度的肝损伤、急性肝衰竭,甚至可能引起致命肝损伤^[6]。ATB-DILI 对抗结核治疗的疗效会产生较大的影响,如导致停药、抗结核疗程延长,以及增加抗结核药物耐药性发生率等^[7-8]。在进行结核治疗的过程中首先要尽可能地预防 ATB-DILI 的发生,其次在发生 ATB-DILI 后要进行积极的处置,包括及时停用导致肝损伤的可疑药物,以及进行积极的保肝治疗^[9]。目前,用于保肝治疗的药物种类繁多,对 ATB-DILI 的保肝治疗尚无药物治疗指南可供参考,双环醇片与肝爽颗粒联合治疗 ATB-DILI 也鲜见文献报道。本研究选择双环醇片与肝爽颗粒作为保肝治疗药物,探讨了 ATB-DILI 最佳的保肝治疗方案,旨在为临床治疗 ATB-DILI 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 选取 2022 年 1 月至 2024 年 8 月本院收治的确诊 ATB-DILI 患者 150 例,采用 Excel 2019 中的 RAND 函数随机数表法分为 A 组、B 组和 C 组,每组 50 例。本研究获本院医学伦理委员会审批通过[伦理批号:(2022)毕三医伦审字第(9)号]。

1.1.2 纳入标准 (1)年龄 18~65 岁;(2)抗结核治疗前肝功能正常,服用抗结核药物后肝功能指标异常;(3)参考《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)》^[9]符合 ATB-DILI 诊断标准。

1.1.3 排除标准^[10-11] (1)抗结核治疗前肝功能异常;(2)患有肝脏疾病或其他影响肝功能的疾病;(3)合并人类免疫缺陷病毒病毒感染;(4)服用抗结核药物以外对肝功能有影响的药物;(5)严重心、脑、肺、肾等功能障碍;(6)妊娠或哺乳期。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 A 组 给予双环醇片(北京协和药厂有限公司,国药准字 H20051712,规格:50 mg)治疗,每次 1 片,每天 3 次,连续治疗 1 个月。

1.2.1.2 B 组 给予肝爽颗粒(保定天浩制药有限公司,国药准字 Z20027671,规格:3 g)治疗,每次 3 g,每天 3 次,连续治疗 1 个月。

1.2.1.3 C 组 给予双环醇片(每次 1 片,每天 3 次)联合肝爽颗粒(每次 3 g,每天 3 次)治疗,连续治疗 1 个月。

1.2.2 保肝疗效判定标准^[12] (1)显效:肝损伤症状完全消失,肝功能指标恢复正常(ALT 参考值:9~50 U/L,AST 参考值:15~40 U/L,GGT 参考值:10~60 U/L);(2)有效:肝损伤症状有所好转,肝功能指标基本正常;(3)无效:肝损伤症状和肝功能指标均无改善或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.2.3 观察指标 监测 3 组患者保肝治疗前,以及保肝治疗后 1、2 周,1 个月 4 个时间点的肝功能指标,包括谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)和 γ-谷氨酰转肽酶(GGT)等,比较接受保肝治疗后 AST、ALT、GGT 水平下降程度。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 One-Way ANOVA 分析;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者治疗前后肝功能指标比较 3 组患者保肝治疗前肝功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);各组患者保肝治疗后肝功能指标均较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 A 组比较,C 组患者治疗 1 个月后 AST 水平明显低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$);与 B 组比较, C 组患者治疗 2 周、1 个月后 ALT、AST、GGT 水平均明显低于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 B 组比较,A 组治疗 1 个月后 ALT、AST 水平均明显低于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。A 组患者治疗 1 个月后 ALT、AST、GGT 降低程度分别为 48.59%、39.76%、24.47%,B 组患者治疗 1 个月后 ALT、AST、GGT 降低程度分别为 41.55%、34.23%、19.46%,C 组患者治疗 1 个月后 ALT、AST、GGT 的降低程度分别为 54.61%、47.24%、32.54%。C 组患者治疗 1 个月后肝功能指标降低程度均明显大于 A 组,A 组明显大于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 3 组患者治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$,U/L)

项目	A 组	B 组	C 组
ALT			
治疗前	58.36±11.81	58.72±11.39	58.60±13.92
治疗 1 周	50.06±14.63 ^a	52.14±10.9 ^a	48.82±16.82 ^a
治疗 2 周	41.38±9.94 ^a	44.02±12.37 ^a	38.42±12.35 ^{ac}
治疗 1 个月	30.00±10.28 ^{ad}	34.32±12.50 ^a	26.60±9.48 ^{ac}
AST			
治疗前	49.24±15.10	50.84±13.31	50.30±15.96

续表 13 组患者治疗前后肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$, U/L)

项目	A 组	B 组	C 组
治疗 1 周	44.18±15.53	45.22±10.96 ^a	43.38±15.13 ^a
治疗 2 周	36.26±11.54 ^a	38.88±10.82 ^a	34.04±8.93 ^{ac}
治疗 1 个月	29.66±8.66 ^{ad}	33.44±6.56 ^a	26.54±6.73 ^{abc}
GGT			
治疗前	54.02±17.32	54.88±15.09	55.62±14.78
治疗 1 周	49.70±17.66	51.12±11.72	48.14±17.90 ^a
治疗 2 周	45.04±14.75 ^a	47.96±14.10 ^a	42.40±12.94 ^{ac}
治疗 1 个月	40.80±12.88 ^a	44.20±14.35 ^a	37.52±14.25 ^{ac}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与 A 组同时间点比较,^b $P<0.05$;与 B 组同时间点比较,^c $P<0.05$;与 B 组同时间点比较,^d $P<0.05$ 。

2.2 3 组患者临床疗效比较 C 组患者总有效率均明显高于 A、B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 23 组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
A 组	50	32(64.0)	12(24.0)	6(12.0)	44(88.0) ^a
B 组	50	30(60.0)	11(22.0)	9(18.0)	41(82.0) ^a
C 组	50	41(82.0)	8(16.0)	1(2.0)	49(98.0)

注:与 C 组比较, $\chi^2=6.856$,^a $P=0.032$ 。

3 讨 论

通常情况下结核病患者一般需长达 6~8 个月的抗结核药物治疗,然而一线抗结核药,如异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺均会引起一定程度的 DILI,尤其是当抗结核药物联合应用时更易发生肝损伤^[13-15]。不同国家地区由于地域、种族、用药习惯、经济等因素 ATB-DILI 发生率不同,总体来说,西方国家发生率较低(1%~4%),我国发生率为 9.5%~10.6%^[9,16]。目前,结核病患者治疗暂时无法改变需联合用药和长期用药的局面,使 ATB-DILI 的发生无法避免,所以,对 ATB-DILI 进行防治对结核患者的抗结核治疗尤为重要。ATB-DILI 发生机制主要包括^[17]:(1)抗结核药物本身或其代谢产物对肝脏的直接损伤作用;(2)引起细胞代谢紊乱;(3)产生应激反应;(4)免疫反应等。

双环醇 2001 年 11 月在国内上市,为我国自主研发的一类抗炎护肝的化学药物,具有降酶效果好、降酶速度快、安全性高等优点,对肝脏炎症损伤具有较好的防治作用^[18]。双环醇为《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)》^[9]推荐的治疗药物,已被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2023 年)》中,ATB-DILI 患者可以便捷且经济的获取该药^[19]。双环醇的保肝作用机制主要包括^[20-22]:(1)抑制炎症调控因子。双环醇能抑制肝损伤引起的

多种炎症调控因子的表达和活性,如核因子 κ B、肿瘤坏死因子- α 、 γ 干扰素、白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 等。(2)抑制有害物质的生成。双环醇可抑制肝脏活性氧和一氧化氮生成,以及减少体内还原型谷胱甘肽等抗氧化物的消耗。(3)抑制损伤因素所致的细胞凋亡和线粒体保护作用。

肝爽颗粒是以党参、柴胡为君药,以当归、白术、虎杖、丹参为臣药,佐以白芍、茯苓、枳壳、蒲公英、夏枯草、桃仁、鳖甲的中药复方制剂。具有疏肝健脾、清热散瘀、保肝护肝、软坚散结等功能,主要用于治疗急、慢性肝炎,以及肝硬化、肝功能损害等。方中的君药——党参具有补中益气之功效,可提高肝损伤患者免疫力,为肝脏的修复提供能量;柴胡具有疏肝解郁之功效,其有效成分柴胡皂苷能调节肝脏的气机,使肝气得以舒畅。刘立等^[23]报道,肝爽颗粒可降低初治肺结核患者 ATB-DILI 发生率,其作用机制可能是方中各药主要成分对肝脏产生的多途径、多靶点的保护作用。

《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)》建议有肝损伤高危因素的患者在抗结核药物治疗的同时给予预防性保肝治疗,但并未推荐对无高危因素的患者进行预防性保肝治疗^[9,24]。本研究探究了患者出现 ATB-DILI 后不同保肝机制的药物对 ATB-DILI 的疗效,具有肝损伤高危因素的患者则被排除在本研究之外。

AST、ALT、GGT 为临床检验肝功能常用的指标,当肺结核患者发生 ATB-DILI 时,AST、ALT、GGT 水平会明显升高。本研究结果显示,ATB-DILI 患者在接受 3 组药物治疗之后肝功能均得到了明显改善,其中 ALT、AST 指标改善较为明显;A 组患者疗效好于 B 组,但 C 组患者疗效明显优于 A、B 组。总之,从药物的疗效、用药的便捷性、患者的依从性及用药成本考虑建议联合应用双环醇片和肝爽颗粒治疗结核治疗过程中发生的 ATB-DILI。

参考文献

[1] World Health Organization. WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/ rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021—2025: background document[EB/OL]. (2022-03-16) [2024-10-21]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341980>.

[2] 舒薇,孙玗贤,张立杰,等. 结核病的研究与创新:2021 年世界卫生组织全球结核病报告解读[J]. 中国防痨杂志, 2022,44(1):45-48.

[3] 陈木兴,吴迪,林友飞,等. 抗结核药物引发肝损伤的影响因素研究进展[J]. 抗感染药学,2023,20(10):1046-1050.

[4] 顾宇人,唐佩军. 抗结核药物性肝损伤相关危险因素研究进展[J]. 结核与肺部疾病杂志,2021,2(3):283-288.

[5] 管斌, 朱建荣. 水飞蓟宾预防抗结核药物所致肝损伤的效果及安全性 Meta 分析[J]. 中国热带医学, 2021, 21(5): 496-500.

[6] 张笑颖, 封沙, 叶银梅, 等. 抗结核药物性肝损伤预防模式的建立与效果研究[J]. 中国医药科学, 2023, 13(17): 195-198.

[7] 李雨珊, 陆霓虹. 抗结核药物性肝损伤分子机制研究进展[J]. 中国医药科学, 2023, 13(14): 20-24.

[8] 陶婵娜, 曲晓宇, 张越, 等. 水飞蓟制剂预防性治疗抗结核药物性肝损伤效果的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1775-1781.

[9] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(5): 343-356.

[10] 刘立, 赵雁红, 李国忠, 等. 联合使用甘草酸制剂对抗结核药物引起的药物性肝损伤的影响[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(6): 702-708.

[11] 邓高焱, 范明, 何超. 复方洋蓟片对抗结核药物性肝功能障碍的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(2): 112-114.

[12] 彭丹, 王小嫚, 冯昌齐, 等. 双环醇联合多烯磷脂酰胆碱治疗抗结核药物性肝损伤的疗效[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(3): 467-470.

[13] 杨学敏, 沈宝荣, 刘鹏园, 等. 抗结核药致药物性肝损伤危险因素的 Logistic 回归分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(1): 67-71.

[14] 刘娟, 黄锐, 张晶, 等. 222 例抗结核药致药物性肝损伤患者临床特征及预后分析[J]. 中国药业, 2022, 31(23): 57-61.

[15] 阮军, 尹恒, 寇国先, 等. 异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤疗效的 Meta 分析[J]. 药学实践杂志, 2019, 37(4): 375-379.

[16] 张锦欣, 陈娟娟, 彭劼. 抗结核药物性肝损伤研究进展[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4(3): 173-176.

[17] 任浩, 刘力伟, 施维, 等. 苦黄注射液预防抗结核药物导致的药物性肝损伤患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(1): 56-59.

[18] 中国医药生物技术协会慢病管理分会肝病学组, 陆伦根, 范建高. 双环醇防治肝脏炎症性损伤多学科专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1746-1756.

[19] 国家医保局, 人力资源社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2023 年)》的通知[EB/OL]. (2023-12-07)[2024-10-23]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/12/13/art_104_11673.html.

[20] 王红, 蔡晓建. 双环醇联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物所致药物性肝损伤患者的临床效果[J]. 临床医学工程, 2024, 31(3): 333-334.

[21] 林厚雄, 黄修柳, 王德志. 双环醇和多烯磷脂酰胆碱治疗抗结核药物性肝损伤疗效比较[J]. 山东医药, 2019, 59(22): 69-71.

[22] 臧珊珊, 刘永梅, 刘芳, 等. 双环醇治疗抗结核药物导致肝损伤的临床效果观察[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(10): 47-50.

[23] 刘立, 赵雁红, 薛淋淋, 等. 肝爽颗粒对抗初治肺结核引起药物性肝损伤的影响[J]. 中成药, 2023, 45(9): 3158-3161.

[24] 李钊, 黄宛香, 莫耀素, 等. 护肝药对肺结核并药物性肝损伤的预防及疗效观察[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(1): 38-42.

(收稿日期: 2024-12-02 修回日期: 2025-02-18)

(上接第 1819 页)

[14] 陈丽莉, 黎丽芬, 朱学海, 等. ROC 曲线评估血红蛋白 A2 筛查东莞地区 α -地中海贫血的性能[J]. 海南医学, 2020, 31(11): 1390-1393.

[15] 廖丽芬, 曾丹. 桂林地区婚前和产前人群血红蛋白电泳参考范围调查[J]. 华夏医学, 2020, 33(1): 136-139.

[16] 黄晓彬, 黄欢, 林佳燕, 等. 血红蛋白含量与血红蛋白 A2 及基因检测在 β 地中海贫血诊断中的应用价值[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(3): 308-310.

[17] 黄志卓, 高云, 巢薇, 等. 广西柳州地区地中海贫血筛查及基因分型结果研究[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(6): 414-418.

[18] 刘利, 余楚壬, 李珊珊, 等. α 地中海贫血基因携带者 709 例红细胞参数、血红蛋白 A2 及基因检测结果分析[J]. 广东医学, 2021, 42(8): 1006-1008.

[19] 吴学威, 黄湘, 钟裕恒, 等. 血红蛋白 A2 在珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的截断值及应用[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(10): 1332-1335.

[20] 蒙秀坚, 陈秀勤, 覃炜玲, 等. 广西梧州地区地中海贫血基因突变类型及血红蛋白 A2 检测结果分析[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(6): 970-974.

[21] 任天风, 杨浩, 冼国菁. 信宜地区婚育人群地中海贫血筛查及血红蛋白 A2 临界值的确定探讨[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(8): 1177-1179.

[22] 潘美秀, 蒙秀坚, 韦松晓, 等. MCV, MCH, RDW-CV 和 HbA2 对 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血的筛查价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1193-1195.

[23] 裴元元, 冉健, 丛潇怡, 等. 血红蛋白 A2 筛查地中海贫血截断值的探讨[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 128-130.

[24] 李育敏, 李瑞, 熊丹, 等. 血红蛋白 A2 筛查 β 地中海贫血的价值[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(6): 429-431.

(收稿日期: 2024-10-30 修回日期: 2025-04-03)