

◇ 经验与体会 ◇

还原型谷胱甘肽联合腺苷蛋氨酸治疗化疗药物性肝损害的临床疗效

时兆燕^{1,2}, 汪伟民¹, 邓松华³

摘要 回顾性分析还原型谷胱甘肽(GSH)联合腺苷蛋氨酸治疗化疗药物引起肝损害的临床疗效。83例化疗患者随机分为联合组($n=43$)和对照组($n=40$),在预防性保肝药物应用基础上,对照组予GSH 180 mg 静滴1次/d,联合组在对照组基础上加用腺苷蛋氨酸 1.0 g 静滴1次/d。两组疗程12 d。联合组较对照组疗效更佳,联合组总有效率95.35%,明显高于对照组80.00% ($P<0.05$)。联合腺苷蛋氨酸治疗化疗药物性肝损害临床疗效肯定,优于单用。

关键词 还原型谷胱甘肽;腺苷蛋氨酸;化疗药物性肝损害;恶性肿瘤

中图分类号 R 575.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)01-0122-03

2013-08-15 接收

基金项目:安徽省教育厅自然科学重点科研项目(编号:KJ2010A177)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院呼吸内科,合肥 230022

²安徽省蚌埠市第三人民医院干部内科,蚌埠 233000

³安徽医科大学病理生理学教研室,合肥 230032

作者简介:时兆燕,女,住院医师,硕士研究生;

邓松华,男,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: desoh@126.com

化疗是恶性肿瘤除手术外的主要治疗方法,随着新的抗肿瘤药物的增多及化疗方案的合理应用,肿瘤化疗的疗效有了一定的提高,但多数化疗药物常见的毒性反应之一就是肝损害,使部分患者不能按期完成化疗而影响疗效,结果可能导致治疗失败,因此有效预防和治疗化疗药物性肝损害在临床工作中有着非常重要的意义。该研究采用还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)联合腺苷蛋氨酸治疗化疗药物性肝损害,观察其疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 入选标准 选择2010年6月~2011年6月蚌埠市第三人民医院83例肺癌患者作为研究对象,经病理或细胞学确诊为非小细胞肺癌且有化疗的适应证:①经病理或细胞学证实为鳞癌、腺癌、腺鳞癌或大细胞癌但不能手术的Ⅲ期患者;②手术后复发转移或其他原因不宜再手术的Ⅲ期患者;③经手术探查、病理检查有以下情况之一者:有残留灶、胸

[2] 张乃菊, 陈天平, 祝晓光. 小鼠心肌细胞和心脏成纤维细胞的原代培养[J]. 蚌埠医学院学报, 2010, 35(6): 558-61.

[3] Zhang Z Y, Liu X H, Hu W C, et al. The calcineurin - myocyte enhancer factor 2c pathway mediates cardiac hypertrophy induced by endoplasmic reticulum stress in neonatal rat cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010, 298(5): H1499-509.

[4] Wu L X, Gu X F, Zhu Y C, et al. Protective effects of novel single compound, Hirsutine on hypoxic neonatal rat cardiomyocytes [J]. *Eur J Pharmacol* 2011, 650(1): 290-7.

[5] Prasad A M, Inesi G. Analysis of Calcium transients in cardiac myocytes and assessment of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase contribution [J]. *Methods Mol Biol* 2012, 798: 411-21.

Primary culture and identification of cardiomyocytes of neonatal SD rats

Ji Tingting, Xu Yan, Zhang Jianhua et al

(Dept of Cardiovasology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Neonatal rat myocytes were digested with trypsin and purified by technique of differential anchoring. The cardiomyocytes cultured were observed under light microscope, stained with trypan blue to count the living cells and identified with cTnI and α -Sarcomeric actin. The results showed most of cardiomyocytes adhered to culture plates after 24 hours of culture and a part of cells were jumping synchronously. 48 hours later cells gradually extended pseudopodia, contacted with each other and interwoven into a network. After 72 hours of culture, the cells gradually formed cell clusters and were beating synchronously. Trypan blue staining showed the survival rate of cardiomyocytes was more than 90%. cTnI and α -Sarcomeric actin immunofluorescence staining showed that the purity of cardiomyocytes cultured was more than 98%.

Key words cardiomyocytes; primary culture; neonatal rat; immunofluorescence

内有淋巴结转移、淋巴管或血管中有癌栓、低分化癌；④有胸腔或心包积液需采用局部化疗者。无化疗禁忌证，无孕期妇女；排除肝胆功能异常，如病毒性肝炎、酒精性肝炎及其它肝病；排除胆管炎、急性胰腺炎或全身性细菌感染；排除原发性肝癌及转移性肝癌；排除外伤手术或结石等因素致胆汁淤积、胆管损害、充血性心衰等；3个月内未曾应用或接触可致肝损害的药物和(或)毒物。在化疗前患者肝功能各项指标均在正常范围内，化疗后出现不同程度的肝损害。

1.1.2 病例资料及分组 83例患者中鳞癌36例、腺癌18例、腺鳞癌11例、大细胞癌18例。随机分为联合组和对照组，联合组43例，其中男21例，女22例，年龄20~68(42.13±6.12)岁；对照组40例，其中男19例，女21例，年龄18~62(41.73±6.41)岁。两组患者治疗前年龄、性别、临床表现、肝功能等比较，差异无统计学意义，具有可比性。83例患者根据不同病情采用了NP和CAP两种化疗方案，其中联合组采用NP、CAP方案的分别为28例、15例，对照组则分别为26例、14例。两种化疗方案患者化疗前肝功能、年龄、性别比较，差异无统计学意义。

1.2 治疗方法 两组患者化疗同时均给予多烯磷脂酰胆碱和异甘草酸镁预防肝损害，化疗后出现谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)异常时，对照组给予GSH 180 mg 静滴1次/d，联合组在对照组基础上加腺苷蛋氨酸1.0 g 静滴1次/d，疗程12 d。

1.3 观察指标及疗效评定

1.3.1 观察指标 每4 d复查一次肝功能，对比两组患者12 d内ALT、AST恢复情况以及患者用药期间有无头晕、低热、瘀点、瘀斑、恶心、呕吐、腹胀、乏力、黄疸等症状。

1.3.2 疗效判断标准 显效：治疗结束时临床症状消失或明显好转，体征不变，肝功能标准正常；有效：疗程结束时临床症状及体征消失或明显好转，肝功能各项指标均较治疗前下降50%以上，或正常上限值2倍以下；无效：未达上述指标者。

1.4 统计学处理 采用SPSS 10.0统计软件进行分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，并采用 t 检验，计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效 联合组43例患者中，显效32例、有效9例、无效2例，总有效率为95.35%；而对照组40例患者中，显效12例、有效20例、无效8例，总有效率为80.00%。两组总有效率差异有统计学

意义($\chi^2 = 4.61, P < 0.05$)，联合组肝功能恢复情况优于对照组。

2.2 肝功能指标恢复情况 两组患者肝功能恢复正常百分率在4、8、12 d时的差异均有统计学意义($P < 0.05$)，联合组疗效优于对照组。见表1。

表1 两组患者肝功能指标恢复正常情况比较[n(%)]

肝功能指标	治疗时间(d)	联合组	对照组	χ^2 值	P值
ALT	4	22(52.29)	12(30.15)	3.838	0.050
	8	37(85.61)	21(51.23)	11.080	0.001
	12	41(95.83)	30(74.23)	6.938	0.008
AST	4	22(52.14)	12(30.56)	4.176	0.041
	8	36(84.32)	20(49.85)	10.736	0.001
	12	40(92.42)	28(71.12)	7.419	0.006

2.3 不良反应 联合组与对照组患者血常规、尿常规、肾功能、心电图等方面在治疗前组间差异无统计学意义，且肝功能均正常，化疗后患者肝功能均出现损害，按NCI毒性分级标准均在2~3级。NP和CAP两种化疗方案除肝功能损害外，主要毒副作用为骨髓抑制，主要影响白细胞，对血色素和血小板的影响较小。对于白细胞Ⅲ度以上下降者给予粒细胞或粒-单细胞集落刺激因子对症治疗，其余给予免疫升白冲剂或强力升白片对症治疗，血象可在短期内恢复正常，不影响治疗，同时个别患者有恶心、腹胀、乏力症状，但能耐受，也不影响治疗，停药后症状消失。

3 讨论

抗肿瘤药物及其代谢产物可引起肝细胞损害、变性、坏死，以及胆汁淤积等改变^[1]。患者可有不同程度肝功能异常，较重者可出现明显乏力、纳呆等临床症状，甚至黄疸。Bibeau et al^[2]指出氟尿嘧啶联合顺铂化疗可引起肝血管损害。Koc et al^[3]观察顺铂10 mg/kg对大鼠的肝细胞毒性，发现肝静脉窦周围的细胞质发生了明显变化。dos Santos et al^[4]指出顺铂高剂量(10 mg/kg)对大鼠肝细胞线粒体损伤导致天冬氨酸氨基转移酶升高。相关研究^[5]表明抗肿瘤药物引起肝损害机制包括：药物经代谢产生亲电子产物及超氧化物，通过共价结合及促使脂质过氧化，损伤肝细胞膜和肝线粒体，微粒体膜引起细胞损伤。

腺苷蛋氨酸是必需氨基酸如半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽和辅酶A的前体。它具有多重作用机制，全面保护肝细胞。首先，它作为甲基供体(转甲基作用)在肝内通过使质膜磷脂甲基化而调节肝脏细胞膜的流动性，促进胆汁分泌和流动，有助于防止肝

内胆汁郁积; 还可通过转丙氨基作用, 调控肝细胞再生、增殖, 促进肝细胞修复^[6]。其次, 腺苷蛋氨酸还具有转硫基和使氨基丙基化的作用, 在体内转化为半胱氨酸, 并通过进一步的代谢产生谷胱甘肽、辅酶 A、牛磺酸类物质, 在参与组织细胞 Na/K-ATP 酶生物反应过程中极大地促进了内皮细胞磷脂的生物合成, 从而稳定内皮细胞结构, 改善内皮细胞功能^[7]。通过巯基反应促使胆汁酸经硫酸化的途径转化, 改善胆汁酸代谢系统的解毒功能, 还可以防止或减轻毒物和胆汁酸的氧自由基对肝细胞的损害^[8]。

GSH 是人类细胞中自然合成的一种三肽, 由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成, 广泛存在于人体正常细胞中。Han et al^[9] 指出 GSH 具有保护肝功能的作用。GSH 还能通过提高组织抗氧化酶活性减轻胰腺炎所致的肝损伤^[10]。GSH 含有活动巯基 (-SH) 和 γ -谷氨酰键。巯基是 GSH 最重要的功能基团, 具有保护细胞膜、促进肝细胞代谢、解毒排泄胆汁及清除自由基等功能, 此外能有效清除氧自由基使肝细胞膜稳定性增加, 保护肝细胞膜^[11]。

本研究应用 GSH 联合腺苷蛋氨酸治疗化疗致肝损害, 联合组明显优于对照组。治疗中无明显毒副作用发生, 提示两者联合作用具有更好的保护肝功能促使胆汁排泄, 降低转氨酶, 能有效改善化疗药物肝损害, 使患者可以顺利完成化疗。

参考文献

[1] 甘戈, 顾成杰. 73 例抗肿瘤药物致肝损害不良反应/事件分

析[J]. 中国药物警戒 2011 8(11) : 690 - 3.
 [2] Bibeau F, Azria D, Chateau M C, et al. Vascular hepatic injury following neoadjuvant treatment for a cardiac adenocarcinoma [J]. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 30(4) : 611 - 3.
 [3] Koc A, Duru M, Ciralik H, et al. Protective agent, erdosteine, against cisplatin-induced hepatic oxidant injury in rats [J]. *Mol Cell Biochem* 2005 278(1 - 2) : 79 - 84.
 [4] dos Santos N A, Martins N M, Curti C, et al. Dimethylthiourea protects against mitochondrial oxidative damage induced by cisplatin in liver of rats [J]. *Chem Biol Interact* 2007 170(3) : 177 - 86.
 [5] 颜士岩, 范建高. 抗肿瘤药物对肝脏的影响及其在肝病患者中的应用 [J]. *医药专论* 2011 32(9) : 513 - 7.
 [6] Vincenzi B, Daniele S, Frezza A M, et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen [J]. *Support Care Cancer* 2012 20(1) : 135 - 9.
 [7] Tiegs G. Cellular and cytokine-mediated of inflammation and its modulation in immune-mediated liver injury [J]. *Z Gastroenterol*, 2007 45(1) : 63 - 70.
 [8] 王千钧, 刘春华. 腺苷蛋氨酸治疗药物性肝损害疗效观察 [J]. *中国实用医药* 2011 6(4) : 183 - 4.
 [9] Han D, Hanawa N, Saberi B, et al. Mechanisms of Liver Injury III: role of glutathione redox status in liver injury [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006 291(1) : G1 - 7.
 [10] Eşrefoğlu M, Gül M, Ates B, et al. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats [J]. *World J Gastroenterol* 2006 12(2) : 259 - 64.
 [11] 申长顺, 李素芳. 还原型谷胱甘肽预防化疗所致肝损害临床观察 [J]. *中外医学研究* 2011 9(16) : 47 - 8.

Clinical efficacy of liver lesion with the treatment of reduced glutathione and ademetionine

Shi Zhaoyan^{1, 2}, Wang Weimin¹, Deng Songhua³

(¹ Dept of Respiratory, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Hefei 230022;

² Cadre Dept of Internal Medicine, The Third People's Hospital of Bengbu Bengbu 233000;

³ Dept of Pathophysiology, Anhui Medical University Hefei 230032)

Abstract Clinical efficacy of liver lesion with the treatment of reduced glutathione and ademetionine was analyzed retrospectively. 83 patients were randomly divided into two groups based on the application of preventive hepatoprotective drug. Control group was treated with reduced glutathione intravenous drip infusion once a day ($n = 40$), while treatment group with reduced glutathione and ademetionine (Transmetil) once a day ($n = 43$). After 12 days, the clinical efficacy of treatment group was better than that of control group. Total response rate was 95.35% for treatment group, much better than that of control group (80.00%). There was significant difference between two groups ($P < 0.05$). Reduced glutathione and ademetionine are more effective in the treatment of chemotherapeutics-induced liver lesion than only with reduced glutathione.

Key words reduced glutathione; ademetionine; chemotherapeutics-induced liver lesion; malignant tumors