

· 临床论著 ·

异甘草酸镁预防布鲁菌病肝损害的临床观察

乌达 唐中权

【摘要】目的 观察异甘草酸镁预防布鲁菌病肝损害的临床价值。**方法** 214例布鲁菌病患者被随机分为观察组110例、对照组104例。对照组患者常规给予多西环素、利福霉素联合抗布鲁杆菌治疗,观察组患者在对照组的基础上,加用异甘草酸镁150 mg/d、1次/d静脉滴注,2周后改甘草酸二胺150 mg口服,共6周。**结果** 对照组和观察组患者的转氨酶异常率为36.5%和14.6%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.70$ 、 $P = 0.000$),发生于入院2周后转氨酶异常率分别占29.8%和12.7%($\chi^2 = 9.39$ 、 $P = 0.002$),差异具有统计学意义;入院4~6周后转氨酶异常率占6.7%和1.8%($\chi^2 = 3.20$ 、 $P = 0.074$),差异无统计学意义。肝功能损害程度,对照组和观察组的丙氨酸氨基转移酶(ALT)为(153.3 ± 76.9) U/L和(78.1 ± 34.3) U/L($t = 2.28$ 、 $P = 0.016$),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)为(127.5 ± 62.1) U/L和(62.2 ± 31.8) U/L($t = 2.03$ 、 $P = 0.039$),差异均具有统计学意义。对照组和观察组患者利福霉素停药率分别为30.8%和10.9%($\chi^2 = 12.91$ 、 $P = 0.000$)。**结论** 异甘草酸镁对预防布鲁菌病肝损害具有较好的临床价值。

【关键词】 布鲁杆菌; 布鲁菌病; 异甘草酸镁; 肝损害; 预防

Clinical observation of magnesium isoglycyrrhizinate prevention on liver damage caused by Brucellosis Wu Da, Tang Zhongquan. The Fifth Medicine Department, The Second Hospital of Hohhot, Hohhot 010031, China

Corresponding author: Tang Zhongquan, Email: tzq3ts@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical value of magnesium isoglycyrrhizinate (MIG) in prevention of liver damage caused by Brucellosis. **Methods** Total of 214 cases with Brucellosis were randomly divided into the observation group (110 cases) and control group (104 cases). The patients in control group were given conventional combined anti-Brinellcoli treatment with doxycycline and rifamycin. The patients in observation group were added 150 mg/d MIG once a day on the base treatment of the control group, and changed into oral glycyrrhizic acid diamine 150 mg after 2 weeks, all for totally 6 weeks. **Results** The aminotransferase abnormality rate were 36.5% and 14.6% ($\chi^2 = 13.70$, $P = 0.000$), 29.8% and 12.7% ($\chi^2 = 9.39$, $P = 0.002$) after 2 weeks treatment and 6.7% and 1.8% ($\chi^2 = 3.20$, $P = 0.074$) after 4-6 weeks treatment for the patients in control group and the observation group, respectively. For the degree of liver damage, ALT were (153.3 ± 76.9) U/L and (78.1 ± 34.3) U/L ($t = 2.28$, $P = 0.016$), AST were (127.5 ± 62.1) U/L and (62.2 ± 31.8) U/L ($t = 2.16$, $P = 0.024$) for the patients in control group and the observation group, all with significant difference. The rate of rifamycin withdrawal were 30.8% and 10.9% ($\chi^2 = 12.91$, $P = 0.000$) for the control group and the observation group, respectively. **Conclusion** MIG had a reliable clinical value in the prevention of the damage caused by Brucellosis.

【Key words】 Brinellcoli; Brucellosis; Magnesium Isoglycyrrhizinate; Liver damage; Prevention

布鲁菌病(Brucellosis)是内蒙地区常见的地方性传染病,肝损害是其重要临床特征之一,利福霉素作为布鲁菌病一线治疗药物也易诱发肝损害。故此,合理选择有效保肝药物是临床顺利诊

疗布鲁菌病的关键,为此临床开展了异甘草酸镁(magnesium isoglycyrrhizinate, MIG)预防布鲁菌病肝损害的研究,取得较好疗效,现报道如下。

资料与方法

一、一般情况

本研究入组214例布鲁菌病患者,均为本院

2011年1月至2014年12月收治的住院患者,其中男性168例,女性46例,男女比例为3.6:1。年龄19~74岁,平均年龄(38.7 ± 10.2)岁。接触史:有饲养、放牧或屠宰、加工牛羊肉接触史者198例,进食羊肉者8例,食用奶制品者4例,不详2例。临床表现:发热197例,关节疼痛122例,多汗89例,睾丸炎23例。诊断方式:214例患者均经内蒙古疾病预防控制中心的血清学检测而确诊。

二、入选标准

1. 布鲁菌病的临床诊断符合国家卫计委颁发布鲁菌病诊疗指南的相关标准^[1]。

2. 治疗前ALT水平平均正常。

3. 观察时间不少于6周。

三、治疗方法

对符合上述入选标准的214例布鲁菌病患者,按入院时间顺序随机分为观察组110例、对照组104例,统计两组患者的性别、年龄、接触史、临床表现及诊断方式等差异均无统计学意义,具有可比性。依据国家卫计委布鲁菌病诊疗指南,对照组常规给予多西环素、利福霉素联合抗布鲁杆菌治疗。观察组在对照组的基础上,加用MIG(正大天晴药业集团股份有限公司生产,国药准字:H20051942)150 mg/d,5%葡萄糖注射液200 ml,1次/d静脉滴注,2周后改甘草酸二胺150 mg口服,疗程为6周。

四、观察指标

治疗期间严格戒酒,避免使用其他影响肝功能的药物。观察治疗后1周、2周、4周和6周的肝功能(ALT、AST)变化,记录MIG的不良反应。

五、判断标准

ALT、AST均采用GLAMOVIR-4000全自动生化分析仪进行检测,试剂盒购置于北京九强生物技术有限公司。判定标准:ALT男性 > 50 U/L、女性 > 40 U/L,AST均 > 40 U/L,判定为肝损

害。利福霉素停药标准:参照相关文献^[2],ALT、AST $> 2 \times$ ULN(检测值上限),临床停用利福霉素改用头孢类抗菌药。

六、统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计分析。患者年龄、ALT、AST为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用成组设计资料的 t 检验;其余资料为计数资料,统计分析采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、肝功能损害情况

治疗6周后,214例布鲁菌病患者中对照组104例出现ALT异常38例,观察组110例出现ALT异常16例,分别占36.5%和14.6%,且差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.70$ 、 $P = 0.000$)。

二、肝功能损害发生的时间

214例患者,出现肝损害共54例,发生于入院2周内为45例,其中对照组为31例,观察组14例,分别占29.8%(31/104)和12.7%(14/110),差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.39$ 、 $P = 0.002$)。发生于入院4~6周为9例,其中对照组7例,观察组2例,分别占6.7%(7/104)和1.8%(2/110),差异无统计学意义($\chi^2 = 3.20$ 、 $P = 0.074$),详见表1。

三、转氨酶的变化

入组214例患者,出现ALT异常者54例,其中对照组38例、观察组16例,分别为(153.3 ± 76.9) U/L和(78.1 ± 34.3) U/L,经 t 检验,差异具有统计学意义($t = 2.16$ 、 $P = 0.024$)。出现AST异常46例,其中对照组35例、观察组11例,分别为(127.5 ± 62.1) U/L和(62.2 ± 31.8) U/L,差异具有统计学意义($t = 2.03$ 、 $P = 0.039$),详见表2。

表1 54例布鲁菌病患者观察期间出现肝损害的时间分布[例(%)]

组别	例数	1周	2周	4周	6周	合计
对照组	104	18 (17.3)	13 (12.5)	5 (4.8)	2 (1.9)	38 (36.5)
观察组	110	8 (7.3)	6 (5.5)	2 (1.8)	0 (0.0)	16 (14.6)

表2 布鲁菌病肝损害患者 ALT 和 AST 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)			AST (U/L)		
		异常例数	入院检测	肝损害后检测	异常例数	入院检测	肝损害后检测
对照组	104	38	31.2 ± 8.6	153.3 ± 76.9	35	25.6 ± 7.2	127.5 ± 62.1
观察组	110	16	29.3 ± 7.8	78.1 ± 34.3^a	11	28.1 ± 8.4	62.2 ± 31.8^b

注: ^a $t = 2.16$ 、 $P = 0.024$; ^b $t = 2.03$ 、 $P = 0.039$

四、两组患者的停药情况

对照组104例中参照文献ALT、AST的停药标准^[2], 停用利福霉素32例, 占30.8% (32/104)。观察组110例, 停用利福霉素12例, 占10.9% (12/110), 两组差异具有统计学意义 ($\chi^2=12.91$, $P=0.000$)。

五、两组患者的MIG不良反应

观察组110例, 应用MIG治疗后出现轻度下肢水肿3例, 低血钾1例, 发生率为3.6% (4/110), 给予对症治疗后消失, 均未影响临床治疗。

讨 论

布鲁菌病是由布鲁杆菌引起的一种人畜共患的传染性变态反应性疾病, 呈全球发病。我国是布鲁菌病的高发区, 既往主要集中在新疆、内蒙、西藏、青海和宁夏等5大传统疫区^[3-4]。随着畜牧业和交通运输业的发展, 布鲁菌病的流行出现了新的特点, 山西、陕西、辽宁、吉林、山东的农区、半农半区的疫情已接近牧区, 甚至超过了牧区, 并出现疫情向城镇、内地蔓延的态势^[3, 5-6], 提示布鲁菌病已突破地域性, 不再是单纯性的地方性疾病。

布鲁菌病是属于细胞内感染性疾病。布鲁杆菌通过自身释放的多种毒力因子侵入人体细胞, 有效逃避机体的免疫清除而发生胞内感染。由于抗菌药物及抗体不易进入细胞内^[7-8], 易慢性化, 可累及机体多个系统和组织, 引起广泛而复杂的临床表现。

肝脏是布鲁杆菌最易侵犯的器官之一, 文献报道布鲁菌病引起的肝脏损害可达49.5%~72.8%^[9-10], 病理表现为肝细胞损伤/坏死、肝脏化脓性炎症和肉芽肿性炎症等多种形式^[6], 但临床最常见的是以ALT、AST升高为主的肝损害^[11-12], 本研究也验证了以上文献的观点。

ALT、AST是肝损害临床检测最常见、最敏感的指标^[11, 13]。ALT血清半衰期为(47 ± 10) h, 在各种病因所致的急性肝组织损伤中, ALT在短期内即出现血清学的升高。在病因得到纠正或缓解, ALT水平在达到高峰之后的24 h之内可下降50%以上, 7 d后可降至正常^[13]。AST主要位于细胞质和线粒体中, 其活性占肝脏AST总活性的80%^[13], 也是评价肝功能异常的敏感指标, 故本研究选择ALT和AST作为观察指标。

利福霉素是全程杀菌剂, 对感染机体细胞内外的敏感病原微生物具有显著杀伤作用, 广泛应用于细胞内外感染的各种疾病中, 并显示出良好的临床疗效^[1, 9, 14-15], 但其肝损害也是临床不可回避的问题, 文献报道利福霉素引起的肝脏损害15.5%~19.4%, 且具有剂量相关性^[16-17]。

利福霉素作为治疗布鲁菌病的一线药物。布鲁杆菌易导致原发性肝损害, 应用利福霉素也易引起的继发性肝损伤, 故此, 合理选择有效的保肝药物是确保临床顺利完成布鲁菌病诊疗的关键。

甘草酸是传统中药甘草的有效成分, 文献报道甘草酸可有效保护未受损伤的肝细胞膜免遭破坏^[18-20]。MIG属于新一代甘草酸制剂, 因其自身立体结构的特性, 决定了其临床作用强于以往任何甘草酸制剂^[21], 故本研究选用MIG作为布鲁菌病肝损害的预防药物。

研究显示, 布鲁菌病的发生发展与细菌的毒力和机体超敏反应相关^[7]。本组资料显示, 给予MIG治疗后, 观察组患者肝损害发生率显著低于对照组, 提示MIG预防布鲁菌病肝损害具有一定的临床价值, 分析其原因, 与MIG能及时保护未受损伤的肝细胞膜^[18]外, 和(或)通过类固醇激素样作用降低机体的超敏反应, 使转氨酶在短期内恢复相关^[13, 22]。本研究结果显示, 布鲁菌病肝损害多发生于患者入院的2周内, 两组患者分别为29.8%和12.7%, 差异具有统计学意义; 发生于入院4~6周仅占6.7%和1.8%, 但差异无统计学意义, 推测其原因与临床治疗早期, 因抗菌药物不易进入细胞内^[7], 祛除病原微生物缓慢, 致使对照组的肝损害显著高于观察组。随着临床治疗的继续, 病原微生物得以祛除, 入院4~6周, 结果差异无统计学意义, 间接证实布鲁菌病治疗早期出现的肝损害与病原微生物相关。提示对布鲁菌病患者, 临床宜早期预防肝损害。本研究结果显示, 两组ALT和AST水平的变化差异具有统计学意义, 说明MIG不仅可以有效预防布鲁菌病肝损害的发生, 而且可以降低肝功能损害的程度。

研究显示, 急慢性布鲁菌病患者均存在着T淋巴细胞介导的免疫功能低下^[7, 23], 甘草酸制剂可通过类固醇激素样作用, 增强淋巴细胞分化, 发挥免疫调节作用而成功应用于布鲁菌病的临床治疗中, 并取得了良好的疗效^[24-25]。因条件所限, 本资料未进行此方面的观察, 尚待进一步研究。MIG安全性

方面,不良反应发生率低,观察组仅占3.6%,与文献报道一致^[26-27],说明MIG治疗布鲁菌病是安全的。

通过本组资料显示,MIG不仅可以有效地预防布鲁菌病肝损害的发生,而且可以降低肝功能损害的程度,减少利福霉素的临床停药率,同时通过免疫调节发挥布鲁菌病正向治疗作用^[23-25],值得临床进一步研究和验证。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 卫生部办公厅关于印发布氏杆菌病诊疗指南(试行)的通知[S]. 卫办医政发[2012]117号.
- 2 关箐. 利福平与利福喷丁在抗结核中的不良反应比较急疗效分析[J]. 中国医药导报,2008,5(7):58-59.
- 3 李桂梅,唐中权. 42例布鲁菌病临床误诊个例的综合分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(4):463-466.
- 4 王复昆,李建伟. 布氏杆菌病187例流行病学调查及临床特点分析[J]. 中国医药科学,2013,3(15):67-68.
- 5 徐楠,李娜. 布病流行病学及诊治研究进展[J]. 中国实用医药,2010,5(30):246-247.
- 6 杜美玲. 布氏杆菌病80例临床特点分析[J]. 新疆医学,2015,45(5):628-630.
- 7 陈恩静,翟永贞,冯国和. 布鲁杆菌病发病机制及临床诊治研究进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2014,41(4):273-276.
- 8 乔英. 呼和浩特市布氏杆菌病370例临床分析[J]. 内蒙古医学杂志,2015,47(10):1219-1220.
- 9 刘佳,付成涛,陈晓红. 布氏杆菌病229例临床分析[J]. 浙江大学学报·医学版,2012,41(6):697-680.
- 10 赵俊叶,安纪红. 布鲁菌病的疗效观察与护理干预[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(5):690-691.
- 11 张静,高辉,贺亮,等. 布病引起肝脏损害的超声诊断及临床意义[J]. 中国伤残医学,2013,21(11):292-293.
- 12 郭艳,唐中权. 布鲁杆菌病误诊为肝硬化腹腔积液临床分析[J]. 临床误诊误治杂志,2016,29(2):19-21.
- 13 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会. 常用肝脏生物化学试验的临床意义及评价共识(2010版)[J]. 中华肝病杂志,2010,18(5):387-393.
- 14 张松林,沈照波,邹丽萍. 联合利福霉素治疗儿童并胸腔积液大叶性肺炎疗效观察[J]. 中国实用医药,2014,9(36):136-137.
- 15 翁丽珠. 利福布丁联合克拉霉素治疗复治涂阳结核病的疗效观察[J]. 海峡药学,2012,24(12):147-148.
- 16 肖招英,钱华飞. 乙胺吡嗪利福异烟片(II)治疗肺结核致不良反应/事件106例分析[J]. 中国药房,2014,25(24):2286-2288.
- 17 张朋,李世明. 利福平致严重不良反应文献复习[J]. 临床合理用药,2015,8(7A):92-94.
- 18 邹洋,冯曼玲,王非,等. 布氏杆菌病药物治疗现状分析[J]. 中国全科医学,2012,15(7B):2332-2335.
- 19 朱礼尧. 浅述异甘草酸镁临床研究进展[J]. 海南医学院学报,2013,19(12):1776-1780.
- 20 金雯彦,于峰. 异甘草酸镁防治药物性肝损伤的药理及临床研究进展[J]. 药学进展,2013,37(4):161-166.
- 21 王晓鹏,苏河,田宏伟,等. 梗阻性黄疸患者经皮经肝胆管引流术后应用异甘草酸镁治疗肝损害的疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(6):563-566.
- 22 乔英,郝润来,唐中权. 替比夫定和异甘草酸镁治疗重型乙型肝炎的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(5):670-673.
- 23 贾宇臣,其其格,郭菊红,等. 布鲁菌病患者外周血NK细胞和T淋巴细胞亚群的变化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(5):648-650.
- 24 连小娟. 复方甘草酸苷治疗急性布氏杆菌病疗效观察[J]. 中国现代医生,2010,48(24):111,152.
- 25 范荣,唐天弼,高永革. 甘草酸制剂联合左氧氟沙星及强力霉素治疗急性期布氏杆菌病临床观察[J]. 河北医药,2012,34(12):1815-1816.
- 26 田翠峰,温祺. 异甘草酸镁治疗重型肝炎的临床安全性[J/CD]. 中国肝病杂志:电子版,2015,7(4):104-106.
- 27 王柏芳,王颖,王炳元,等. 异甘草酸镁治疗失代偿期肝硬化的安全性研究[J/CD]. 中国肝病杂志:电子版,2014,6(2):13-17.

(收稿日期:2015-05-30)

(本文编辑:孙荣华)

乌达,唐中权. 异甘草酸镁预防布鲁菌病肝损害的临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(5):599-602.