

还原型谷胱甘肽与肿瘤化疗相关性肝损伤的防治

孙元珏, 祁伟祥, 姚 阳

(上海交通大学附属第六人民医院, 上海 200233)

摘要:随着恶性肿瘤发病率逐年上升,化疗相关性肝损伤发病率也日益增加。还原型谷胱甘肽作为常用的护肝药物,可与化疗药物及其代谢产物结合形成低毒性产物,保护或恢复肝细胞功能。全文对还原型谷胱甘肽在肿瘤化疗相关性肝损伤中的机制及防治作一综述。

关键词:谷胱甘肽;肿瘤;化疗;肝损伤

中图分类号:R730.53 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)01-0057-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.01.A013

Prevention and Treatment of Glutathione in Chemotherapy-induced Liver Injury

SUN Yuan-jue, QI Wei-xiang, YAO Yang

(Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

Abstract: As cancer incidence increased year by year, chemotherapy-induced liver injury incidence is increasing. As a common liver drug, glutathione can be combined with chemotherapy drugs and their metabolites into low toxicity products, in order to protect or restore liver cell function. This article reviews the mechanism of restored glutathione for prevention of cancer chemotherapy-induced liver injury.

Key words: glutathione; tumor; chemotherapy; liver injury

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是由治疗剂量的药物本身及其代谢产物直接损伤肝细胞或由药物诱发过敏反应所引起的肝脏损伤,其中 90%以上为急性 DILI,多发生在药物应用后 5~90 天。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 统计, DILI 已经上升为全球肝病死因的第 5 位^[1]。目前,全球肿瘤发病率逐年上升,化疗在肿瘤综合治疗中应用越来越广泛,化疗相关性肝损伤 (chemotherapy-induced liver injury, CILI) 在肝病中所占比例也呈上升趋势,成为引起急性重症肝炎(暴发型肝炎)和肝功能衰竭的重要因素,还原型谷胱甘肽单用或与其他护肝药物合用可以有效防治 CILI,保证肿瘤患者化疗的顺利进行。

收稿日期:2014-03-31;修回日期:2014-05-06

通讯作者:姚阳, E-mail: yangyao_6@hotmail.com

1 还原型谷胱甘肽的护肝机制

谷胱甘肽 (glutathione) 广泛分布于人体肝、肾细胞和红细胞,其中,还原型谷胱甘肽 (reduced glutathione, GSH) 和氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG) 的正常比例约为 100:1,两者比值是反映组织抗氧化能力的重要指标,生物体内大量存在并起主要作用的是 GSH,肝脏和肾脏是 GSH 主要的合成、代谢和排泄器官。GSH 是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的含活性巯基的三肽,参与体内多种重要的生化代谢反应,是一种广泛存在于人体内的内源性生物活性物质。GSH 能促进糖、脂肪及蛋白质代谢,维持细胞的正常代谢及细胞膜的完整性,也能与亲电子基、氧自由基等毒性物质结合,具有广泛的抗氧化作用。GSH 广泛用于治疗肝脏疾

病、肿瘤、氧中毒、衰老和内分泌疾病,并作为生物活性添加剂及抗氧化剂用于食品领域。

巯基是 GSH 的活性基团,具有还原性,可保护体内蛋白质巯基免遭氧化,维持蛋白质或酶的活性;与自由基或亲电子物质等毒性物质相结合,促进自由基的转化与排泄,通过转丙氨基或转甲基反应,发挥解毒作用;在谷胱甘肽—巯基转移酶的作用下,将游离胆红素载入微粒体,促使其与葡萄糖醛酸相结合,以结合型胆红素形式排出体外;稳定肝细胞膜,增强肝脏酶活性,促进肝脏发挥合成与解毒的功能。化疗药物主要通过干扰肝细胞代谢,形成氧自由基而损伤肝组织。GSH 可清除化疗药物形成的氧自由基,或与化疗药物及其代谢产物结合形成低毒性产物,保护或恢复肝细胞功能。

在正常生理状况下,肝内 GSH 含量从肝小叶周围向中央区呈负梯度分布,在中央静脉周围 100ml 范围内含量最低,在某些毒物的作用下,这一区域特别容易发生坏死,而富含 GSH 的小叶周边不易发生坏死,由此可见 GSH 对肝脏有保护作用。GSH 含量的降低是一种潜在的细胞凋亡早期的激活信号,随后产生的氧化自由基促使细胞凋亡。朱步东等^[5]将 62 例肿瘤化疗患者随机自身交叉分为 AB 组和 BA 组,AB 组第 1 周期为化疗加 GSH 治疗,第 2 周期单纯化疗;BA 组第 1 周期单纯化疗,第 2 周期为化疗加 GSH 治疗。于化疗前、中、后分别检测患者血清丙二醛(malondialdehyde,MDA)浓度、超氧化物歧化酶总活力(total superoxide dismutase,T-SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)活力,结果显示化疗加 GSH 治疗能明显减轻化疗引起的脂质过氧化以及抗氧化酶活性的下降。因此,化疗降低恶性肿瘤患者的抗氧化能力,但合用 GSH 可减轻这种降低作用。

理想的细胞保护剂应对肿瘤细胞和正常细胞有不同的选择性,能够预防和降低化疗对正常组织的毒性,但却不影响抗肿瘤疗效,且其本身的不良反应小。研究显示,GSH 就是一种较为理想的细胞保护剂^[6],完整的 GSH 不能通过肿瘤细胞膜,某些肿瘤细胞膜上的 γ -谷氨酰基转肽酶的水平相对低下,肿瘤细胞内的 GSH 水平并不升高^[7],因此补充 GSH 后,不影响化疗药物抗肿瘤疗效,还降低了化疗药物的

毒性^[8],故在临床上化疗的同时可以配合使用 GSH,不仅保证化疗的安全性和有效性,同时也提高了患者的生活质量。

2 肿瘤化疗相关性肝损伤

化疗作为肿瘤三大治疗手段之一,在肿瘤多学科综合治疗中占据重要的地位,CILI 也日益增多。一项对 1994~2011 年我国 DILI 发病的回顾性综述表明,最常引起 DILI 的药物依次为抗结核药、中草药、抗生素、非甾体类抗炎药、抗肿瘤药物、抗精神病药物(Table 1),其中抗肿瘤药物占 4.7%,居第 5 位^[2]。2013 年 Petronijevic 等^[3]回顾分析 38 个国家 6370 例肝功能衰竭患者的临床资料后发现,DILI 导致急性肝功能衰竭者位居第 2 位,占 11.9%。

Table 1 Common etiologies of DILI during 1994~2013 in China

Etiology of DILI	Total patients(n=24112)		
	Number	Percentage(%)	Rank
Tuberculostatics	7538	31.3	1
CAMs	4486	18.6	2
Antibiotics	2331	9.7	3
NSAIDs	1835	7.6	4
Antineoplastics	1134	4.7	5
Psychotropic	656	2.7	6
Antithyroid drugs	636	2.6	7
Immunomodulators	556	2.3	8
Cardiovascular system drug	489	2.0	9
Byoglycemic agents	385	1.6	10
Antifungal	344	1.4	11
Hypolipidemic agents	311	1.2	12
Antiviral	207	0.9	13
Hormone	199	0.8	14
Sex hormones	162	0.7	15
Digestive system agents	129	0.5	16
Others	2714	11.3	

肝功能损害是化疗常见的不良反应之一。化疗药物大部分通过肝脏代谢,化疗药物的原形及其代谢产物如果超过了肝脏的代谢能力,则经代谢产生亲电子产物及超氧化离子,通过共价结合及促使脂质过氧化,损伤肝细胞膜、肝线粒体膜和微粒体膜直接引起肝细胞损伤,药物代谢产物形成氧自由基使脂质过氧化,间接引起肝细胞损伤。急性 CILI 以肝细胞坏死、炎症细胞浸润为主,慢性 CILI 则可表现为肝脏纤维化、脂肪样变、肉芽肿形成、嗜酸粒细胞

浸润等。

CILI 大多发生在化疗后 1 个月内, 其中 1 周内最多见, 化疗药物及其代谢产物直接作用于肝细胞和肝内胆管内皮细胞, 引起肝功能损伤, 主要表现为碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和总胆红素(total bilirubin, TB)升高。大多数病例无明显的临床症状, 但偶尔出现肝区疼痛、肝肿大、黄疸等。

3 药物性肝损伤的防治原则

降低 DILI 发病率的重点在于预防, 应尽可能避免使用肝毒性大的药物; 对于有 DILI 病史的患者应根据既往肝功能损伤的程度调整化疗药物及剂量; 对合并基础肝病的高危人群应高度警惕, 化疗期间和化疗后应密切监测肝功能, 一旦出现肝功能异常应及时停药并积极护肝治疗。

对于肝毒性小、常规剂量、长期使用的化疗药物造成的轻、中度 CILI, 有资料显示早期患者可以通过减少药物剂量或/和同时使用 1~2 种解毒抗炎药物护肝治疗, 如患者病情稳定或好转, 可以改为抗炎护肝药+必需磷脂类药物等治疗, 不必停用化疗药物。如果患者血清生化指标恢复正常可以逐步停用护肝药, 如血清生化指标改善不明显或始终维持在较低的水平, 可以在临床密切观察的情况下, 化疗时合用护肝药。常用的护肝药物种类繁多, 对于疗效不佳者主张更换药物, 一般不主张同时使用 3 联以上的护肝药物。对于出现肝功能衰竭的患者宜尽早使用人工肝治疗, 直至肝功能部分恢复后^[4], 人工肝治疗失败的患者肝移植是最有效的治疗手段。

4 GSH 防治 DILI 的临床应用

4.1 GSH 预防 DILI

崔宪珍等^[9]研究表明应用 GSH 不仅预防 DILI, 预防应用组肝损害发生率为 13.6%, 而空白对照组肝损害发生率为 38.3% ($P<0.05$); 而且治疗 DILI 效果也很明显, 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TB)等较治疗前明显下降。于春虎等^[10]报道了应用 GSH 防治 DILI 的结果, 治疗组肝损害发生率为 6.7%, 而空白对照

组发生率为 19.4% ($P<0.05$), 说明 GSH 防治 DILI 的疗效肯定。熊金蓉等^[11]采用紫杉醇联合顺铂或卡铂方案治疗 62 例肿瘤患者, 分为预防治疗组 32 例和对照组 30 例, 预防治疗组从化疗前 1d 开始至化疗后共 5d, GSH 1.8g/d 加入 5% 葡萄糖或等渗盐水 100ml 中静脉滴注, 对照组则不使用 GSH, 化疗结束后 1 周复查血常规和肝肾功能。第 2 周期化疗后预防治疗组 ALT 异常发生率为 15.62% (5/32, 其中发生 I 度改变 4 例, II 度 1 例), 无严重肝功能异常; 对照组 ALT 异常发生率为 43.3% (13/30, 其中发生 I 度改变 9 例, II 度 2 例, III 度 2 例), 两组比较差异有统计学意义。2 个周期化疗后预防治疗组有效 28 例、进展 4 例, 有效率为 87.5% (28/32); 对照组有效 26 例、进展 4 例, 有效率为 86.6% (26/30), 两组比较差异无统计学意义。由此可见, GSH 能保护正常细胞免受化疗药物的损伤却并不影响化疗药物的疗效, 从而保证了化疗的安全性和有效性。

异甘草酸镁是一种肝细胞保护剂, 具有抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用。韩春山等^[12]选取 2006 年 5 月至 2012 年 3 月应用含标准剂量 5-Fu 方案住院化疗患者 116 例, 分为观察组 (39 例)、治疗组 (41 例) 和空白组 (36 例)。观察组化疗同步静脉应用异甘草酸镁, 治疗组应用 GSH, 空白组不用任何护肝药物。化疗后 1 周复查并比较三组患者肝功能指标, 观察组患者肝功能全部指标变化无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗组 ALT 和 AST 上升幅度均较明显 ($P<0.05$), 但其他指标变化无统计学意义 ($P>0.05$)。空白组化疗后 1 周 AST、ALT、ALP、谷氨酰转肽酶 (glutamyltranspeptidase, GGT)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH) 变化均有统计学意义 ($P<0.05$), 其中 ALT 和 AST 上升更为明显, TB 及白蛋白 (albumin, Alb) 治疗前后比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。因此, GSH 对预防含 5-Fu 方案化疗相关性肝损伤有一定作用, 但疗效不如异甘草酸镁, 如两者联合应用, 可能会进一步提高疗效。

4.2 GSH 与其他药物联合护肝治疗

GSH 除了可以单药防治 DILI 外, 还可以与其他药物联合护肝治疗。硫普罗宁是一种与青霉胺性质相似的含巯基药物, 通过提供巯基, 防止四氯化碳、乙硫氨酸、对乙酰氨基酚等造成的肝脏损害, 并对慢性肝损伤甘油三酯的蓄积有抑制作用。硫普罗宁可

以使肝细胞线粒体中 ATP 酶的活性降低,从而保护肝线粒体结构,改善肝功能。此外,硫普罗宁还可以通过巯基与自由基的可逆结合,清除自由基。王翠兰等^[13]报道,GSH 联合硫普罗宁治疗 42 例化疗后肝损伤患者,治疗后复查肝功能 ALT、AST、TB 和 DB,除 1 例Ⅲ级肝功能损害患者外,其余 41 例均恢复正常,治疗后 4 项肝功能与化疗前比较均有统计学差异($P<0.05$),所有患者治疗后临床症状均改善。

复方甘草酸苷是由甘草酸苷、甘氨酸和盐酸半胱氨酸组成的复方制剂,具有调节免疫、抑制病毒增殖及灭活病毒、降低转氨酶和改善肝组织损伤等作用,该药具有较强的抗炎、抗变态反应活性及皮质激素样作用。李华等^[14]将 58 例 DILI 肿瘤患者随机分为对照组和治疗组,每组 29 例,对照组仅给予常规治疗,治疗组在常规治疗的同时给予复方甘草酸苷+GSH,治疗 4 周后检测 AST、ALT 及 TB 水平,结果治疗组各项肝功能指标均显著性低于对照组($P<0.05$);治疗组总有效率为 93.1%,高于对照组的 72.4%($P<0.05$)。

施卫英等^[15]将 61 例胃肠道恶性肿瘤术后患者随机分成两组,所有患者均予 HCPT+DDP+CF+5-Fu 方案辅助化疗 2 个周期,治疗组在每周期化疗前 3d 开始输注参麦注射液,化疗结束 24h 后加用 GSH,两药均连用 14d,对照组不加用参麦注射液与 GSH。在第 2 周期化疗结束后 3 周进行不良反应比较,治疗组白细胞减少、恶心呕吐及肝功能的不良反应较对照组明显减少($P<0.05$)。

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,其作为甲基供体(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。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。通过巯基反应促使胆汁酸硫酸化,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。时兆燕等^[16]回顾性分析 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 180mg 静滴 1 次/d,联合组在对照组基础上加用腺苷蛋氨酸 1.0g 静滴 1 次/d,两组疗程均为 12d,联合组总有效率为 95.35%,明显高于对照组 80.00%($P<0.05$)。GSH 联合腺苷蛋氨酸治疗化疗药物性肝损害临床疗效肯定。

4.3 GSH 与其他护肝药物的比较

王自全等^[17]将接受紫杉醇、顺铂、长春瑞滨药物化疗的 50 例肺癌患者分成两组,A 组合用 GSH,B 组合用肌苷,结果 A 组患者治疗前后肝功能无统计学差异,B 组表现为 TB、间接胆红素(indirect bilirubin,IB)、ALT 和 AST 增高,总蛋白(total protein,TP)和 Alb 未见统计学差异;A 组患者的 TB、IB、ALT、AST 的水平均明显低于 B 组($P<0.05$);A 组和 B 组患者轻、中度肝损伤的发生率分别是 32%和 60%,A 组肝损伤发生率显著性低于 B 组($P<0.05$)。肌苷通过细胞膜进入细胞,转化为肌苷酸,再进一步生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP),ATP 可增强辅酶 A 和丙酮酸氧化酶等的活性,促进受损肝脏功能的恢复。GSH 对 DILI 的预防作用优于肌苷,这可能是由于 GSH 能直接提供活性的巯基,而肌苷通过间接途径发挥作用。

乔林邦^[18]将 NP(NVB+DDP)方案化疗后出现肝损伤的 44 例食管癌患者,随机分为两组,治疗组和对照组各 22 例,分别应用 GSH 和葡醛内酯(肝泰乐)+水飞蓟宾(益肝灵)治疗,治疗前两组 ALT 无统计学差异($P>0.05$)。治疗后治疗组 ALT 值明显下降($P<0.05$),而对照组无明显变化($P>0.05$)。治疗组 18 例(81.8%)ALT 值恢复正常($<40\text{U/L}$),4 例(18.2%)接近正常;对照组 ALT 值 5 例(22.7%)较治疗前升高,2 例(9.1%)恢复正常,两组疗效比较有统计学差异($P<0.05$)。因此,应用 GSH 治疗食管癌患者 DILI 较常规药物如葡醛内酯、水飞蓟宾等具有疗程短,疗效确切的优点。

姜建国^[19]的临床研究则比较了异甘草酸镁与 GSH 的护肝疗效,将 62 例 DILI 患者随机分为治疗组 32 例和对照组 30 例,治疗组予异甘草酸镁,对照组予 GSH,均每日 1 次静脉滴注,疗程均为 4 周,结果治疗组总有效率(96.9%,31/32)明显优于对照组

(80.0%,24/30)($P<0.05$),肝功能生化指标治疗前后比较有统计学差异($P<0.01$),两组不良反应均较轻且不影响治疗。

夏筱禹^[20]将 60 例 DILI 患者(服抗结核药 18 例、服降脂药 12 例、服精神病类药 9 例、服抗菌和抗肿瘤药物 8 例、服解热镇痛药 6 例、抗真菌药物 4 例、服中药 3 例)随机分为硫普罗宁治疗组 27 例和 GSH 治疗组 32 例,硫普罗宁治疗组静脉滴注硫普罗宁 0.2g/次,1 次/d,持续 4 周;GSH 治疗组静脉滴注 GSH 1.5g/次,1 次/d,持续 4 周。硫普罗宁组治愈 15 例、有效 7 例、无效 5 例,总有效 23 例(有效率为 85.2%);GSH 组治愈 18 例、有效 11 例、无效 3 例,总有效 29 例(有效率为 90.6%);两组疗效无统计学差异。硫普罗宁和 GSH 对 DILI 患者临床症状改善及肝功能恢复均有明显作用,且不良反应轻,可耐受。硫普罗宁通过解毒、GSH 通过细胞膜保护途径,保护脾脏和肝脏,降低肝酶,进而恢复和保护肝细胞膜和肝细胞功能。

4.4 GSH 防治动脉化疗栓塞术引起的 DILI

经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter artefial chemoembolization,TACE)时高浓度的抗肿瘤药物直接到达肿瘤部位,从而最大程度地发挥对肿瘤细胞的杀伤作用,同时利用栓塞剂阻断肿瘤的动脉血供,使肿瘤细胞发生缺血坏死。TACE 已成为无法手术的中晚期肝癌最重要的治疗方法之一,亦在肝癌新辅助治疗中发挥了重要作用。然而,由于化疗药物的细胞毒作用以及栓塞治疗时不可避免地会引起周围正常肝脏组织的缺血,特别是肝癌患者大多数合并肝硬化,肝硬化患者肝内 GSH 含量明显减少,当行 TACE 时,常会出现不同程度的肝脏损害,表现为肝酶升高、黄疸、腹水、甚至肝功能衰竭等。肝组织的损伤将导致肝内 GSH 浓度进一步下降,其耐受缺血缺氧的能力更低,在此情况下,通过补充大剂量的外源性 GSH,一方面可为肝酶提供活性巯基、促进肝酶活性、维持肝细胞的正常代谢及细胞膜的完整;另一方面可通过活化氧化还原系统、中和清除自由基、减轻肝组织的脂质过氧化损伤及解毒等重要作用,从而达到减轻肝组织损伤、促进肝组织修复的目的。

朱春富等^[21]报道,将原发性肝癌患者 72 例随机分为两组,对照组和治疗组各 36 例。所有病例在行肝动脉灌注化疗(transcatheter arterial infusion,TAI)

及肝动脉栓塞治疗(hepatic arterial embolization,HAE)的同时进行护肝治疗,对照组给予能量合剂、门冬氨酸钾镁和肌苷静脉滴注,治疗组在上述给药的基础上加用 GSH,两组患者均为介入治疗前使用 1 次,介入治疗后 1 次/d,共 7d。介入治疗后第 3d 两组患者皆出现不同程度的肝功能受损,但治疗组 ALT、AST、TB 上升幅度均较对照组低($P<0.05$)。介入治疗后第 7d 两组患者肝功能皆好转,但治疗组 ALT 和 AST 低于对照组,TP 高于对照组($P<0.05$)。两组腹水率差异无统计学意义($P>0.05$)。由此可见,GSH 在原发性肝癌患者介入治疗中可产生护肝作用,在联合保肝基础上加用 GSH 可产生更好的护肝效果。范明文等^[22]将 42 例中晚期肝癌患者随机分为两组,TACE 前后分别采用健脾理气中药+GSH 为治疗组,水飞蓟素片+肌苷片护肝治疗作对照研究,分别于治疗前、第 1 次和第 2 次 TACE 后 1 周、1 个月检测血清 ALT、AST、TB 和 DB,结果治疗组各项指标均较治疗前无明显改变或只有轻微升高($P>0.05$),对照组则各项指标均较治疗前升高。因此,健脾理气中药+GSH 在 TACE 治疗中对肝细胞产生保护作用。王东盛等^[23]将 60 例原发性肝癌患者随机分为两组,各 30 例,均给予 TACE 治疗,两组患者 TACE 后转氨酶、胆红素均明显升高($P<0.01$),血清前白蛋白(prealbumin,PA)均明显降低($P<0.01$)。治疗组应用多烯磷脂酰胆碱+GSH 护肝治疗,对照组应用甘草酸二铵治疗,结果治疗组转氨酶、胆红素较对照组明显降低,PA 较对照组明显升高(P 均 <0.05)。由此可见,多烯磷脂酰胆碱+GSH 能有效减轻 TACE 对肝脏的损害,改善患者的预后。苏坤华等^[24]将 100 例初治经穿刺活检证实为原发性肝癌(乙型肝炎型)行 TACE 术后出现不同程度肝损害患者随机分为观察组与对照组各 50 例,观察组给予异甘草酸镁+GSH,对照组仅给予 GSH。观察组有效 45 例,有效率 90%;对照组有效 36 例,有效率 72%($P<0.05$)。治疗后观察组和对照组肝功能指标(ALT、AST、TB、PA)比较均有统计学差异($P<0.05$)。由此可见,异甘草酸镁+GSH 联合用药较 GSH 单药治疗 TACE 术后 DILI 患者肝功能损害恢复更快,高效安全,并且无明显不良反应,从而保证了原发性肝癌晚期患者治疗的正常进行,有利于改善肿瘤患者的预后、提高生活质量、延长生存期。

由此可见,不仅对静脉全身化疗,GSH对TACE引起的DILI也有较好的防治效果,并且联合其他护肝药物疗效优于单用GSH,患者耐受良好,不良反应无明显增多。

5 结 论

DILI可能在将来的一段时间内继续上升。我国DILI病因构成比的Meta分析结果显示,抗肿瘤药物在所有药物构成比中均居第4位,由8.73%上升到10.26%^[25]。因此,DILI的规范化和个体化防治正日益成为临床肿瘤学、肝病学、临床药理学等领域今后工作的重点之一。

目前国内外尚无DILI诊治的共识和指南,但基本治疗原则可以归纳如下:①及时停用化疗;②正确使用抗炎、护肝、解毒等药物;③积极治疗基础肝病如慢性乙型肝炎、脂肪性肝病、酒精性肝病等;④对于治疗疗效不佳或肝功能衰竭患者适时使用糖皮质激素或人工肝支持/肝移植治疗,及早请感染科或肝病科医师介入。

化疗与GSH合用可有效保护肝细胞,预防DILI的发生,GSH单药或与其他护肝药物合用对DILI也有明显的治疗作用,有利于保证化疗的顺利实施,提高肿瘤患者化疗的有效性及安全性。但是,需要特别指出的是,联合用药近期护肝疗效尽管优于单药,但护肝药物本身也需要经过肝脏代谢,也可能会加重肝脏负担,加剧肝损伤,因此,联合用药种类不宜过多,时间也不宜过长。

参考文献:

- [1] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure [J]. *Lancet*, 2010, 376(9736): 190-201.
- [2] Zhou Y, Yang L, Liao Z, et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21 789 patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(7): 825-829.
- [3] Petronijevic M, Llic K. Associations of gender and age with the reporting of drug-induced hepatic failure: data from the VigiBase™ [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(4): 435-443.
- [4] Pless G, Sauer IM. Bioartificial liver: current status [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(9): 3893-3895.
- [5] Zhu BD, Li X, Zhao QC, et al. Enhancement of antioxidant capability of cancer patients during chemotherapy by reduced glutathione [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2004, 23(4): 452-455. [朱步东, 李昕, 赵启成, 等. 还原型谷胱甘肽增强恶性肿瘤化疗患者抗氧化能力的研究 [J]. *癌症*, 2004, 23(4): 452-455.]
- [6] Di Re F, Bohm S, Oriana S, et al. Efficacy and safety of high dose cisplatin and cyclophosphamide with glutathione protection in the treatment of bulky advanced epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1990, 25(5): 355-360.
- [7] Paolicchi A, Pompella A, Tonarelli P, et al. Gamma-glutamyltranspeptidase activity in human ovarian carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 1996, 16(5B): 3053-3058.
- [8] Schmidinger M, Budinsky AC, Wenzel C, et al. Glutathione in the prevention of cisplatin induced toxicities: a prospectively randomized pilot trial in patients with head and neck cancer and non small cell lung cancer [J]. *Wien Klin Wochenscher*, 2000, 112(14): 617-623.
- [9] Cui XZ, Liu DH. Clinical observation of glutathione on prevention and treating 126 cases of chemotherapy-induced liver injury [J]. *Shanxi Medical Journal*, 2008, 37(7): 931-932. [崔宪珍, 刘都户. 还原型谷胱甘肽防治化疗药物性肝损害 126 例临床观察 [J]. *陕西医学杂志*, 2008, 37(7): 931-932.]
- [10] Yu CH, Gao Y. Evaluation of hepatoprotective effect on Atomolan in chemotherapy [J]. *Drug Evaluation*, 2008, 5(7): 313-314. [于春虎, 高阳. 阿拓莫兰在化疗中护肝作用评价 [J]. *药品评价*, 2008, 5(7): 313-314.]
- [11] Xiong JR, Hu JL, Zhou LY, et al. Preventing paclitaxel-induced toxicity by reducing glutathione [J]. *Chin J Hepatol*, 2014, 22(1): 71. [熊金蓉, 胡建莉, 周凌云, 等. 还原型谷胱甘肽预防紫杉醇化学治疗不良反应的疗效观察 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(1): 71.]
- [12] Han CS, Gao L, Han LM. Clinical efficacy of magnesium isoglycyrrhizinate injection in protecting liver function for patients on chemotherapy with 5-fluorouracil [J]. *Chin J Gen Pract*, 2013, 12(4): 288-289. [韩春山, 高鲁, 韩灵敏. 5-氟尿嘧啶化疗患者应用异甘草酸镁保护肝功能临床观察 [J]. *中华全科医师杂志*, 2013, 12(4): 288-289.]
- [13] Wang CL, Yuan XM, Li HZ. Clinical observation of sodium Tiopronin in treating 42 cases of liver damage after chemotherapy treatment [J]. *Inner Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2009, 28(24): 56-57. [王翠兰, 苑喜明, 李慧智. 硫普罗宁钠治疗肿瘤化疗后肝损害 42 例疗效观察 [J]. *内蒙古中医药*, 2009, 28(24): 56-57.]
- [14] Li H, Sun XZ. The clinical observation on the therapeutic

- effect of compound glycyrrhizin combined with reduced glutathione in the treatment of chemotherapy-induced liver injury [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2011, 1 (6): 527–529. [李华, 孙兴芝. 复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽治疗化疗药物性肝损伤的临床疗效观察[J]. *肿瘤药学*, 2011, 1 (6): 527–529.]
- [15] Shi WY, Huang YS, Feng XG. Influence of side effects after gastrointestinal cancer chemotherapy by ShenMai injection combined with glutathione [J]. *Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2007, 7(4): 37, 87. [施卫英, 黄云胜, 冯新格. 参麦注射液联合还原型谷胱甘肽对消化道肿瘤化疗不良反应的影响[J]. *实用中西医结合临床*, 2007, 7(4): 37, 87.]
- [16] Shi ZY, Wang WM, Deng SH. Clinical efficacy of liver lesion with the treatment of reduced glutathione and ademetionine [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2014, 49 (1): 122–124. [时兆燕, 汪伟民, 邓松华. 还原型谷胱甘肽联合腺苷蛋氨酸治疗化疗药物性肝损伤的临床疗效[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(1): 122–124.]
- [17] Wang ZQ, Chen DB, Wang BQ, et al. Clinical efficacy of liver and kidney dysfunction in lung cancer patients treated by glutathione [J]. *Yi Yao Qian Yan*, 2013, 4(12): 27–28. [王自全, 陈冬波, 王保庆, 等. 古拉定对化疗致肺癌患者肝肾功能损伤的临床疗效观察[J]. *医药前沿*, 2013, 4(12): 27–28.]
- [18] Qiao LB. Effect observation on chemotherapy-induced liver damage in esophageal cancer patients by glutathione [J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 2010, 23 (4): 351–352. [乔林邦. 还原型谷胱甘肽治疗食管癌患者化疗所致肝损伤的疗效观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2010, 23(4): 351–352.]
- [19] Jiang JG. Clinical observation on drug-induced liver injury by MgIG injection [J]. *Chin J Postgrad Med*, 2010, 33(4): 72–73. [姜建国. 异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤的临床观察[J]. *中国医师进修杂志*, 2010, 33(4): 72–73.]
- [20] Xia XY. To compare the effect of reduced glutathione and tiopronin on the treatment of drug-induced liver disease [J]. *Zhejiang Clinical Medical Journal*, 2013, 15(10): 1456–1458. [夏筱禹. 还原型谷胱甘肽与硫普罗宁治疗药源性肝病的比较分析. *浙江临床医学*, 2013, 15(10): 1456–1458.]
- [21] Zhu CF, Zhang JP, Wang KJ, et al. Therapeutic effect of reduced glutathione on hepatic dysfunction induced by HAI and HAE in patients with primary liver carcinoma [J]. *J Clin Hepatol*, 2005, 8(4): 217–219. [朱春富, 张京平, 王克俊, 等. 还原型谷胱甘肽在原发性肝癌介入治疗中护肝作用的观察[J]. *实用肝脏病杂志*, 2005, 8(4): 217–219.]
- [22] Fan MW, Wang JH. Clinical study of preventing liver dysfunction after liver cancer chemoembolization by the integrative medicine [J]. *China Oncology*, 2009, 19(8): 647–648. [范明文, 王继红. 中西医结合预防肝癌化疗栓塞术后肝功能损害的临床研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(8): 647–648.]
- [23] Wang DS, Lu Y, Wang CG, et al. Study on the treating of hepatic injury of primary liver cancer after TACE with polyene phosphatidylcholine and reduced glutathione [J]. *Chinese Journal of Medicinal Guide*, 2011, 13(9): 1500–1501. [王东盛, 陆英, 王成纲, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗原发性肝癌 TACE 后肝损伤的研究[J]. *中国医药导刊*, 2011, 13(9): 1500–1501.]
- [24] Su KH, Li J. Protective effect of liver dysfunction after liver cancer chemoembolization by MgIG combined with glutathione [J]. *China Medicine*, 2012, 7(9): 1117–1118. [苏坤华, 李杰. 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽对原发性肝癌化疗栓塞术后肝损害的防护作用 [J]. *中国医药*, 2012, 7(9): 1117–1118.]
- [25] Zhang ZF, Zhao G. Chronological evolvement of the etiology of drug-induced liver injury in China: a Meta-analysis [J]. *Medicine and Philosophy*, 2013, 34(10B): 9–13. [张智峰, 赵钢. 我国药物性肝损伤病回演变的 Meta 分析[J]. *医学与哲学*, 2013, 34(10B): 9–13.]