

复方甘草酸苷预防消化道肿瘤化疗后肝脏和血液系统毒性的临床观察[△]

张星星*, 吴 坚, 徐 艺, 邹 玺#, 胡守友(南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

中图分类号 R975[·]5; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4364-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.16

摘 要 目的:观察复方甘草酸苷注射液预防消化道肿瘤化疗后肝脏和血液系统毒性的疗效。方法:回顾性分析在我院接受治疗的84例消化道肿瘤化疗患者,按所接受的治疗方案分为两组。对照组40例,给予常规化疗,基本化疗用药采用含有5-氟尿嘧啶、顺铂、阿霉素、紫杉醇等药物的方案,包括TCF、FAM、DF、ECF等化疗方案各2~4个周期;治疗组44例,在对照组治疗基础上加用复方甘草酸苷注射液160 mg, qd。观察化疗前后两组患者呕吐、纳差、腹胀、肝区疼痛、乏力的症状、体征以及肝功能、血常规相关指标的变化。结果:与对照组比较,治疗组能显著改善患者的不适症状及体征,降低血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、谷氨酰转氨酶等肝功能指标,并升高白细胞、中性粒细胞数量,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:复方甘草酸苷可减轻消化道肿瘤化疗后的肝脏毒性和白细胞损伤。

关键词 复方甘草酸苷; 消化道肿瘤; 化疗; 肝损伤; 白细胞损伤

Clinical Observation of Compound Glycyrrhizinate for the Prevention of Liver and Hematological System Toxicity after Chemotherapy for Digestive Tract Cancer

ZHANG Xing-xing, WU Jian, XU Yi, ZOU Xi, HU Shou-you (The Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of Compound glycyrrhizinate injection for the prevention of liver and hematological system toxicity after chemotherapy for digestive tract cancer. METHODS: A total of 84 patients with digestive tract cancer treated by chemotherapy were analyzed retrospectively and then divided into 2 groups according to different treatment approaches. 40 patients in control group received routine chemotherapy, and chemotherapy drugs involved 5-fluorouracil, cisplatin, adriamycin, paclitaxel, etc., including 2-4 cycles of TCF, FAM, DF, ECF and other chemotherapy plans. 44 patients in treatment group were additionally treated with Compound glycyrrhizinate injection 160 mg, qd on the basis of control group. Symptoms and signs as vomiting, anepithymia, abdominal distension, hepatalgia and fatigue, related index of liver function and blood routine were observed in 2 groups before and after chemotherapy. RESULTS: Compared with control group, indisposed symptoms and signs of patients could be improved significantly in treatment group. ALT, AST, TBIL, GGT and other liver function indicators were lowered, while the number of white blood cell and neutrophile granulocyte were increased; there was statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Compound glycyrrhizinate can relieve the liver toxicity and white blood cell injury after chemotherapy for digestive tract cancer.

KEYWORDS Compound glycyrrhizinate; Digestive tract cancer; Chemotherapy; Liver injury; White blood cells injury

[11] 阿力木江·赛提瓦尔地, 张涛, 帕提古丽·阿尔西丁, 等. 重组人血管内皮抑素联合吉西他滨及顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. 山东大学学报: 医学版, 2013, 51(3): 95.

[12] Huang G, Chen L. Recombinant human endostatin improves anti-tumor efficacy of paclitaxel by normalizing tumor vasculature in Lewis lung carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(8): 1 201.

[13] Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, *et al.* Vascular normal-

ization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3 731.

[14] 龙建林, 李璐, 黄媚娟, 等. 恩度联合第3代含铂化疗方案治疗55例晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *肿瘤*, 2010, 30(2): 156.

[15] 刘秀峰, 秦叔逵, 王琳, 等. 恩度与化疗联合治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(4): 241.

[16] 袁静, 李凯. 重组人血管内皮抑素与多西紫杉醇不同顺序用药调控移植瘤组织MMP及抗瘤效应观察[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(6): 580.

[17] 曹德东, 戈伟, 王慧敏, 等. 重组人血管内皮抑素联合化疗与单纯化疗在晚期非小细胞肺癌中疗效比较的系统评价[J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(5): 404.

(收稿日期: 2014-08-21 修回日期: 2014-10-26)

[△]基金项目: 2012年度国家中医药管理局课题-清热解毒、凉血活血法联合西药治疗重度溃疡性结肠炎的疗效评价研究(No. JDZX 2012082); 2012年度国家中医药管理局课题-健脾益气法减轻胃癌化疗相关毒性的临床及机制研究(No. JDZX2012088)

* 主治医师, 硕士。研究方向: 消化病的中西医结合治疗。E-mail: 693455714@qq.com

通信作者: 副主任医师, 博士后。研究方向: 中西医结合肿瘤内科。E-mail: zxvery@126.com

消化道肿瘤是我国常见的恶性肿瘤,严重危害人民生命。2008年我国第三次死因回顾抽样调查报告显示,全国恶性肿瘤发病率以年均3%~5%的速度递增^[1],消化道肿瘤表现尤为突出^[2]。化疗是消化道肿瘤的主要治疗手段之一。化疗包括术前新辅助化疗、术后辅助化疗及姑息化疗等,在抑制肿瘤复发、减少肿瘤、延长生存期上有重大意义。肝脏是药物代谢的主要器官,在这个过程中,化疗药物常引起中毒性肝损伤,出现转氨酶及胆红素等生化指标升高,同时伴有纳差、乏力、腹胀痛等症状体征。同时,用于恶性肿瘤化疗的药物多能产生不同程度的造血系统(骨髓抑制)的毒副作用。在血细胞中,粒细胞寿命最短,仅为6~8 h,所以化疗后血液系统损害最先表现为白细胞及中性粒细胞的减少。化疗药物的应用常常因此中断,导致治疗失败。在临床寻找减轻化疗药物性肝损伤及血液系统损伤的药物,对消化道肿瘤的治疗有显著意义。

复方甘草酸苷注射液是由甘草酸苷、半胱氨酸、甘氨酸组成的复方制剂,具有较强的抗炎活性及免疫调节、降低转氨酶和改善肝损伤、抑制血液系统毒副反应等多种作用。笔者对复方甘草酸苷治疗消化道肿瘤化疗引起的肝脏及血液系统进行回顾性分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 排除标准

①妊娠或哺乳期妇女;②血常规:血红蛋白(Hbg) $<90\text{ g/L}$,白细胞(WBC) $<3.0\times 10^9\text{ L}^{-1}$,绝对中性粒细胞数(ANC) $<1.5\times 10^9\text{ L}^{-1}$,血小板计数(PLT) $<80\times 10^9\text{ L}^{-1}$;③生化检查:总胆红素(TBIL) >1.5 倍正常值,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT) >2.5 倍正常值,血肌酐(Cr) $>$ 正常值;④患有肝硬化、肝炎、脂肪肝等严重肝病,和(或)心功能衰竭、肾功能衰竭、糖尿病等基础疾病;⑤影像学检查证实存在肝脏转移。

1.2 资料来源

84例均来自2013年5月—2014年5月在我院肿瘤科住院的消化道恶性肿瘤患者。其中,男性53例,女性31例;年龄36~77岁,平均年龄(52.7 \pm 4.3)岁;胃癌(贲门癌)30例,结肠癌40例,胰腺癌14例。按所接受的治疗方案将患者分为治疗组(44例)与对照组(40例),两组患者在性别、年龄、病程、病理、临床分期上差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患者均无心、肺、肾、内分泌、造血系统及精神神经系统等脏器严重损害。化疗前后均检验血常规、生化指标、肝功能全项及电解质。

1.3 研究方法

两组患者基本化疗用药均采用含有5-氟尿嘧啶、顺铂、阿霉素、紫杉醇等药物的方案,包括TCF、FAM、DF、ECF等化疗方案各2~4个周期。化疗期间,对照组不使用复方甘草酸苷注射液;治疗组给予复方甘草酸苷注射液160 mg、qd,配合化疗应用。

1.4 观察项目

化疗前及化疗开始首日起10 d后观察:①患者的临床症状与体征;②血液系统毒性(主要为WBC及ANC);③肝功能检测(ALT、AST、TBIL、GGT)。

1.5 统计方法

采用SPSS 13.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状比较

化疗结束时,治疗组在临床症状及体征上的变化较对照

组均有显著性改善($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床症状比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (case)

组别	时段	呕吐	纳差	腹胀	肝区疼痛	乏力
治疗组	化疗前	12	16	13	5	15
	化疗后*	20	19	18	8	22
对照组	化疗前	13	15	17	5	18
	化疗后	35	31	30	10	31

与对照组比较: * $P<0.05$

vs. control group: * $P<0.05$

2.2 血细胞影响比较

两组患者白细胞及中性粒细胞数情况比较表2。

表2 两组患者白细胞及中性粒细胞数情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of the number of white blood cell and neutrophil between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	时段	WBC, $\times 10^9\text{ L}^{-1}$	ANC, $\times 10^9\text{ L}^{-1}$
治疗组	治疗前	5.58 \pm 2.0	2.93 \pm 1.67
	治疗后*	5.41 \pm 1.91	3.18 \pm 1.62
对照组	治疗前	5.81 \pm 1.84	3.03 \pm 2.37
	治疗后	3.27 \pm 2.01	2.67 \pm 1.54

与对照组比较: * $P<0.05$

vs. control group: * $P<0.05$

2.3 肝功能指标比较

治疗前两组各项肝功能指标无明显差异,但治疗后两组差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者肝功能指标情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of liver function index between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时段	ALT, U/L	AST, U/L	TBIL, $\mu\text{mol/L}$	GGT, U/L
治疗组	治疗前	34.04 \pm 25.05	32.09 \pm 24.40	16.21 \pm 6.89	260.35 \pm 207.23
	治疗后	35.87 \pm 19.70*	36.78 \pm 17.35	16.47 \pm 5.40*	273.78 \pm 219.09*
对照组	治疗前	31.14 \pm 27.21	30.24 \pm 30.52	17.43 \pm 7.85	225.98 \pm 140.67
	治疗后	48.94 \pm 18.42	39.19 \pm 15.25	29.86 \pm 10.21	397.78 \pm 201.31

与对照组比较: * $P<0.05$

vs. control group: * $P<0.05$

3 讨论

在消化道肿瘤的治疗仍遵循早期以手术为主,中晚期以手术、化疗等综合治疗为主的原则。然而化疗的靶向性不强,在杀灭消化道肿瘤细胞的同时,也会不可避免地损伤人体的正常细胞,从而出现药品不良反应。肝脏作为药物代谢的重要器官,常常因此引起药物性肝损伤,从而被迫终止化疗^[3-4]。因此,肿瘤患者在使用化疗药物的时候,一方面希望能达到最佳的抗肿瘤作用,另一方面也要注意对肝功能的保护,防止药物性肝损伤的发生。

甘草酸又称甘草甜素,是甘草提取物三萜类皂苷的一种,由1分子甘草次酸和2分子葡萄糖醛酸组成。复方甘草酸苷是甘草酸第四代制剂,成分为纯度99%以上的18 α -甘草酸;静脉使用后起效迅速,其降酶作用在静脉注射6 h后即可出现,12 h后可使转氨酶降至最低值^[5]。同时,复方甘草酸苷的消除速度慢、半衰期长,每日仅需给药1次^[6]。研究表明,复方甘草酸苷防治药物性肝损伤的主要机制有:(1)通过直接与花生四烯酸代谢途径的启动酶——磷脂酶A₂结合而抑制磷脂酶A₂的活性,阻滞花生四烯酸的起始代谢水平;(2)增加细胞色素P₄₅₀的活性、提高谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽S-转移酶(GST)活性,加强肝脏细胞生物转化能力;(3)促进T细胞、自然杀伤(NK)细胞活化,诱导干扰素产生,增强免疫调节能力;(4)类固醇样抗炎作用;(5)抑制病毒增殖及对病毒的灭活作用^[7-9]。

维生素D滴剂预防早产儿维生素D缺乏性佝偻病的效果观察

刘晓峰*,高武红,张丽红,蒋澜,谢凤(深圳市南山区妇幼保健院药剂科,广东深圳 518052)

中图分类号 R977.2*4;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4366-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.17

摘要 目的:观察维生素D滴剂预防早产儿维生素D缺乏性佝偻病的效果。方法:137例早产儿按分层随机分组法分为观察组与对照组。对照组51例,给予乳酸钙颗粒0.25 g, bid,连续用药6个月以上;观察组86例,在对照组用药基础上加用维生素D滴剂400 U, bid。随访2年,比较两组早产儿给药前、后血清生化指标如血清25-羟维生素D₃(25OHD₃)、钙、磷、骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(ALP)及骨源性碱性磷酸酶(BALP)的含量变化和骨密度及佝偻病的发生率。结果:观察组早产儿在给药前,各项血清生化指标的检查结果与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);给予相应治疗并随访2年后,观察组的各项血清生化指标及骨密度、佝偻病发生率均显著优于对照组($P<0.05$)。结论:维生素D滴剂能显著降低早产儿维生素D缺乏性佝偻病的发生率,对预防佝偻病和促进骨质形成有重要的临床应用价值。

关键词 维生素D滴剂;佝偻病;临床疗效

Effects Observation of Vitamin D Drops on Vitamin D-deficient Rickets of Premature Babies

LIU Xiao-feng, GAO Wu-hong, ZHANG Li-hong, JIANG Lan, XIE Feng(Dept. of Pharmacy, Shenzhen Nanshan District Maternity&Child Healthcare Hospital, Guangdong Shenzhen 518052, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of Vitamin D drops on vitamin D-deficient rickets of premature babies. METHODS: According to stratified randomization method, 137 premature babies were divided into observation group and control group. 51 cases in control group were given Calcium lactate granules 0.25 g, bid, for consecutive 6 months. 86 cases in observation group were additionally given Vitamin D drops 400 U, bid, on the basis of control group. Followed up for 2 years, the contents of 25OHD₃, calcium, phosphorus, BGP, ALP and BALP, bone density, and the incidence of rickets were compared between 2 groups before and after medication. RESULTS: There was no statistical significance in serum biochemical indexes between 2 groups before medication ($P>0.05$). After given drug and followed up for 2 years, serum biochemical indexes, bone density and the incidence of rickets in observation group were significantly better than in control group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Vitamin D drops can significantly reduce the incidence of vitamin D-deficient rickets of premature babies, and it has important clinical value for the prevention of rickets and the promotion of bone formation.

KEYWORDS Vitamin D drops; Rickets; Clinical efficacy

白细胞是人体免疫系统的重要组成部分。白细胞及中性粒细胞数量减少,轻度会引起人体头晕、食欲减退、四肢酸软、腰痛等症状,严重则会导致重度感染。而白细胞降低是化疗对血液系统常见的损伤。本研究中,对照组在化疗后白细胞及中性粒细胞数量均明显下降,而联用复方甘草酸苷后,白细胞、中性粒细胞数均未见下降,与对照组差异有统计学意义。

综上所述,应用复方甘草酸苷辅助消化道肿瘤化疗后,与对照组相比,患者纳差、呕吐、乏力、肝区痛、腹胀等症状和体征明显减轻。治疗组化疗后肝功能检查AST、ALT、TBIL、GGT的值均未见明显异常,而对照组可见患者出现肝损伤。与对照组比较,治疗组化疗后白细胞数及中性粒细胞数均未见明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。化疗过程中,未出现因药物性肝损伤而停止化疗的情况。本次研究与既往复方甘草酸苷在消化系统及血液系统的相关研究结果^[9]相符合。因此,笔者认为,复方甘草酸苷联合化疗药物使用,可减少化疗对患者肝脏的损伤,加强患者对化疗的耐受,提高患者的生存质量,值得临床推广应用。在下一步研究中,我们将扩大样本量,并对复方甘草酸苷改善消化系统肿瘤化疗的毒副作用机制进行深入探讨,以期能为临床用药提供理论基础。

参考文献

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0755-26557705。E-mail:565816559@qq.com

- [1] 吴菲,林国桢,张晋昕.我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J].中国肿瘤,2012,21(2):81.
- [2] 周燕荣.恶性肿瘤死亡流行趋势与控制[J].中国肿瘤,2011,20(4):256.
- [3] Glud C. Acute, serious drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(5):675.
- [4] 胡晓娜,保志军.药物性肝损害的流行病学[J].中华肝病杂志,2011,19(1):78.
- [5] Baltina LA. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine[J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(2):155.
- [6] 欧明洪.异甘草酸镁药理与临床研究进展[J].中国药业,2010,19(15):83.
- [7] 陈冬裕.甘草酸类药物在药物性肝损伤中的应用[J].海峡药学,2007,19(8):6.
- [8] Miyake K, Tango T, Ota Y, et al. Efficacy of stronger Neomiphagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(11):1198.
- [9] 马磊,赵旭林,姬英,等.复方甘草酸苷在胃肠道肿瘤化疗中改善毒副作用的临床观察[J].实用肝脏病杂志,2008,11(1):38.

(收稿日期:2014-07-02 修回日期:2014-09-26)