

· 药物与临床 ·

硫普罗宁联合谷胱甘肽治疗对非酒精性脂肪肝患者生化指标的影响

姜晓娜^{1,2}, 潘俊杰², 于亚男¹, 田字彬¹ (1. 青岛大学附属医院, 山东 青岛 266000; 2. 中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心, 山东 青岛 266000)

[摘要] **目的** 观察硫普罗宁联合谷胱甘肽对非酒精性脂肪肝患者谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、血脂和层黏蛋白 (LN) 水平的影响。**方法** 选择我院从 2018 年 3 月至 2019 年 9 月收治的非酒精性脂肪肝患者 84 例, 随机分为对照组和观察组, 各 42 例。对照组给予硫普罗宁进行治疗, 观察组在此基础上联合谷胱甘肽进行治疗。记录并比较治疗前后患者的 ALT、AST、GGT、LN 和血脂水平。**结果** 经治疗, ALT、AST、GGT 水平较治疗前明显下降 ($P<0.05$), 治疗后观察组 ALT、AST、GGT 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗前, 两组血清的总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 没有统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后观察组上述血清水平低于对照组 ($P<0.05$), 差异有统计学意义; 观察组治疗后血清Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、Ⅳ型胶原 (PCⅣ)、LN 水平均低于对照组, 差异显著, 具有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 应用硫普罗宁联合谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪肝, 能促进肝功能的恢复, 降低 TC、TG、LDL 的浓度, 值得临床推广。

[关键词] 硫普罗宁; 谷胱甘肽; 非酒精性脂肪肝; 层黏蛋白; 谷丙转氨酶; 谷草转氨酶

[中图分类号] R975 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)05-0465-03

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202103002

Effect of tiopronin combined with glutathione on biochemical indicators of patients with non-alcoholic fatty liver

JIANG Xiaona^{1,2}, PAN Junjie², YU Yanan¹, TIAN Zibin¹ (1. The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China; 2. Qingdao Special Servicemen Recuperation Center of the PLA Navy, Qingdao 266000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of tiopronin combined with glutathione on the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glutamyltransferase (GGT), blood fat and laminin (LN) in patients with non-alcoholic fatty liver. **Methods** A total of 84 non-alcoholic fatty liver patients admitted to our hospital from March 2018 to September 2019 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 42 cases in each group. The control group was treated with tiopronin, and the observation group was treated with glutathione and tiopronin. The levels of ALT, AST, GGT and blood fat were recorded and compared before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of ALT, AST and GGT in the two groups were significantly lower than before treatment ($P<0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and GGT in the observation group were different from those in the control group, which was statistically significant ($P<0.05$). Before treatment, there was no difference in serum TC, TG, and LDL levels between the two groups, which was not statistically significant ($P>0.05$). The above-mentioned serum levels of the observation group after treatment were lower than those in the control group, and there was a difference, which was statistically significant ($P<0.05$); the levels of PCⅢ, PCⅣ, and LN in the treatment group after treatment were significantly lower than those of the control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The application of tiopronin combined with glutathione in the treatment of non-alcoholic fatty liver can promote the recovery of liver function and reduce the concentrations of TC, TG and LDL, which is worthy of clinical promotion.

[Key words] tiopronin; glutathione; non-alcoholic fatty liver; LN; ALT; AST

近年来,我国高血脂、肥胖症以及代谢综合征等疾病的患病人数不断增加,非酒精性脂肪肝患病

率已呈现上升势头^[1]。非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是一种非酒精造成的肝组织病理学改变的代谢应激相关性疾病^[2]。主要临床表现为不同程度的乏力,伴随血清肝功能指标升高,严重时可导致肝硬化,威胁着患者生命健康。目前临床治疗 NAFLD 有了新的发展,新型药物逐渐出现,但是,患者的临

[作者简介] 姜晓娜,主治医师,本科,研究方向:消化内科, Tel:15318784076, Email:187220313@qq.com

[通信作者] 田字彬,主任医师,博士,研究方向:消化内科, Tel:18661805123

床疗效以及相关肝功能的恢复情况有待进一步研究^[3]。国内研究表明^[4,5], 硫普罗宁联合谷胱甘肽治疗 NAFLD 患者, 可明显改善血清肝功能, 缓解症状, 对于非酒精性脂肪肝的治疗具有一定临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

自 2018 年 3 月至 2019 年 9 月, 选取我院收治的非酒精性脂肪肝患者 84 例, 随机分为对照组和

观察组, 每组 42 人, 其中对照组男 28 例, 女 14 例, 平均年龄 (51.36±6.42) 岁, 分级: 轻度 7 例, 中度 28 例, 重度 7 例, 合并高脂血症 19 例、高血压 13 例、2 型糖尿病 8 例; 观察组男 26 例, 女 16 例, 平均年龄 (52.17±7.02) 岁, 分级: 轻度 5 例, 中度 29 例, 重度 8 例, 合并高脂血症 20 例、高血压 11 例、2 型糖尿病 11 例。两组患者在性别、年龄、分级、合并症等基线资料差异不显著 ($P>0.05$, 表 1), 具有可比性。

表 1 两组患者基本资料比较

组别	例数	性别		平均年龄/岁	分级			合并症		
		男	女		轻度	中度	重度	高脂血症	高血压	2型糖尿病
对照组	42	28	14	51.36±6.42	7	28	7	19	13	8
观察组	42	26	16	52.17±7.02	5	29	8	20	11	11
χ^2		0.21		0.55	0.42			0.62		
P		0.65		0.58	0.81			0.73		

1.2 诊断、纳入及排除标准

诊断标准: 非酒精性脂肪肝诊断参照《中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会 2010 年制定的 NAFLD》^[6] 诊断标准。

纳入标准: ①符合非酒精性脂肪肝诊断标准; ②25~65 岁; ③患者近期均未服用保护肝脏类药物; ④患者均接受随访, 并配合开展工作; ⑤本医院伦理委员会通过该项研究。排除标准: ①患者年龄 <25 岁或 >65 岁者; ②酒精性或者病毒性肝炎患者; ③存在心脏、肝脏、肾脏等严重疾病的患者; ④不接受随访, 或者不能配合临床治疗的患者; ⑤基本临床资料不全者。

1.3 治疗方法

两组患者均予以开展适量性的体育锻炼和低脂饮食, 对照组给予硫普罗宁(江苏迪赛诺制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H20055040) 治疗, 用法如下: 0.2 g/次, 3 次/d。观察组在对照组的基础上加用谷胱甘肽(山东金城生物药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H20123300) 治疗, 用法如下: 1.2 g/次, 3 次/d。所有患者治疗 30 d 为一疗程, 治疗 3 疗程。

1.4 观察指标及临床疗效观察标准

采用全自动生化分析仪测定两组患者肝功能指标 [谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷氨酰转氨酶 (GGT)] 和血脂水平; 采用夹心酶联免疫吸附试验法检测患者肝纤维化指标: III 型前胶原 (PCIII)、IV 型胶原 (PCIV)、层黏蛋白 (LN)。

1.5 统计学处理

统计学处理采用 SPSS 25.0, t 检验: 计量资料, χ^2 检验: 计数资料。 $P<0.05$ 为差异显著, 具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 ALT、AST、GGT 水平比较

经治疗, 两组 ALT、AST、GGT 水平较治疗前明显下降 ($P<0.05$), 治疗后观察组 ALT、AST、GGT 水平低于对照组 ($P<0.05$), 存在统计学差异, 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肝功能指标比较 (U/L)

组别	例数	ALT	AST	GGT
对照组: 治疗前	42	101.12±29.85	57.44±19.54	88.27±24.34
		51.28±18.24 [#]	48.25±12.23 [#]	56.34±18.72 [#]
观察组: 治疗前	42	103.11±28.46	58.07±18.33	79.15±23.87
		38.24±20.13 ^{#*}	41.13±11.87 ^{#*}	42.26±16.32 ^{#*}

[#] $P<0.05$, 与组内治疗前比较; ^{*} $P<0.05$, 与对照组治疗后比较

2.2 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前, 两组血清血脂 (TC、TG、LDL-C) 水平不存在差异, 不具有统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后观察组上述血清水平低于对照组 ($P<0.05$), 差异具有统计学意义, 见表 3。

2.3 两组患者治疗前后 PCIII、PCIV、LN 水平比较

治疗组治疗后 PCIII、PCIV、LN 水平同对照组比较, 存在显著差异 ($P<0.05$), 差异有统计学意义, 见表 4。

表3 两组患者治疗前后血脂水平比较 (mmol/L)

组别	例数	TC	TG	LDL-C
对照组: 治疗前	42	7.12±1.25	4.44±1.54	4.57±1.24
治疗后		4.52±1.24 [#]	3.25±1.23 [#]	3.15±1.12 [#]
观察组: 治疗前	42	7.06±1.46	4.37±1.33	4.61±1.23
治疗后		3.84±0.93 ^{#*}	2.13±1.17 ^{#*}	2.56±1.06 ^{#*}

[#]P<0.05, 与组内治疗前比较; *P<0.05, 与对照组治疗后比较

表4 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较 (μg/L)

组别	例数	PCⅢ	PCⅣ	LN
对照组: 治疗前	42	124.51±22.45	72.45±12.15	113.24±21.42
治疗后		103.71±21.42 [#]	59.21±11.28 [#]	97.26±19.23 [#]
观察组: 治疗前	42	125.26±23.17	72.52±13.21	114.17±22.31
治疗后		92.54±17.86 ^{#*}	53.81±12.63 ^{#*}	85.62±18.67 ^{#*}

[#]P<0.05, 与组内治疗前比较; *P<0.05, 与对照组治疗后比较

3 讨论

NAFLD是一种非长期饮酒所致,无明显肝损伤的临床病理综合征。其主要的特征是弥漫性肝细胞大泡性脂肪变^[7]。流行病学调查显示,其发病率已超过病毒性以及酒精性引起的肝病。NAFLD主要包括脂肪性肝炎、单纯性脂肪肝、肝硬化三种类型^[8]。目前关于NAFLD的发病机制临床上尚无明确,较为公认的就是“二次打击”学说,即由胰岛素抵抗和氧化应激、脂质过氧化、炎性细胞因子释放形成。如得不到及时治疗,最终可引发肝细胞癌^[9]。因此,NAFLD及时有效治疗显得尤为必要。现有治疗方法上没有特效药,主要进行针对性的治疗,如调节血脂、缓解肝功能损伤等。

研究证实^[10],硫普罗宁、谷胱甘肽片等是近年来可明显缓解NAFLD患者病情,改善肝功能的药物。硫普罗宁是一类含游离巯基的甘氨酸衍生物。该药物可以结合自由基,进而将自由基清除,另外可以升高肝细胞内线粒体ATP酶的活性,增加肝细胞内线粒体ATP,保护线粒体某些巯基的功能,促进肝糖原的出现,并达到抑制脂质代谢的目的,最终改善肝细胞的功能和结构,修复肝细胞以及再生;其次参与调节肝细胞中糖、脂肪、蛋白质的代谢,转化多余的脂肪,将积累在肝脏的三酰甘油清理出去;最后可以把肝细胞内谷胱甘肽维持在一定水平,实现抑制肝细胞内脂质的转化。硫普罗宁被临床上广泛应用于治疗肝病,具有效果显著、不良反应小的优势。董晋钢等^[11]研究证实,硫普罗宁可明显降低酒精性肝病患者血清ALT、AST、TC、

TG水平以及血清PCⅢ、PCⅣ、LN等水平,疗效较好,且安全性高。谷胱甘肽是一种可中和氧自由基的甘油醛磷酸脱氢酶以及乙二醛酶和磷酸丙糖脱氢酶辅基,通过参与机体内糖、脂质、蛋白质的代谢,减少脂质的过氧化和应激作用;另外可有效抑制和中和氧自由基,减少机体产生氧自由基,从而保护肝细胞膜及促进肝功能恢复^[12]。刘俊英等^[13]研究显示,谷胱甘肽可明显降低纤维化大鼠肝组织RGN mRNA相对表达量及蛋白表达相对表达量,纤维化明显减轻,提示该药物可能在肝纤维化发生发展过程中起重要作用。上述两种药物联合使用,可减轻脂肪肝和纤维化程度,有效改善肝功能指标,促进肝功能恢复,且安全可靠。本研究发现经治疗,两组ALT、AST、GGT水平较治疗前明显下降,观察组治疗后,ALT、AST、GGT水平明显低于对照组,差异具有统计学意义;治疗后观察组血清TC、TG、LDL水平明显低于对照组,差异具有统计学意义;治疗组患者PCⅢ、PCⅣ、LN水平同对照组比较,均显著降低,同国内外研究结果基本一致^[14-15]。

综上所述,应用硫普罗宁联合谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪肝,可促进肝功能的恢复,降低血脂水平,降低肝纤维化程度,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] 吴挺丰,廖献花,钟碧慧. 中国部分地区非酒精性脂肪肝病的流行情况[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1370-1373.
- [2] 郭宏雅,付远飞,刘惠婷,等. 血府逐瘀汤与加味二陈汤对小鼠非酒精性脂肪肝的作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 71-77.
- [3] 唐标,尹抗抗. 降脂理肝汤对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝大鼠非经典的细胞焦亡途径的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(3): 267-271.
- [4] 叶长江,叶志伟. 中药联合硫普罗宁与多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝40例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(5): 302-304.
- [5] MOMEN Y S, HUSSEIN R M, KANDEIL M A. A novel chemoprotective effect of tiopronin against diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rats: Role of ASK1/P38 MAPK-P53 signalling cascade[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(2): 322-332.
- [6] 韩静,李亚伟,刘艳萍,等. 银杏黄酮对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏组织中脂质和炎症因子水平的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(1): 100-103.
- [7] 何剑,阳学风. 甘草酸二铵肠溶胶囊联合硫普罗宁肠溶片治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(9): 833-835.

(下转第475页)

有胸痛等症状。应考虑是个体差异导致的,建议停药,并观察生命体征变化,还需要进一步随访来确证是否为氯吡格雷个体差异所致。

研究表明,氯吡格雷的血药浓度在 *CYP2C19* 快、中代谢型患者中并无差异,但慢代谢型患者的浓度与快、中代谢型患者比较差异较大;且不同 *CYP2C19* 基因型对氯吡格雷有效性及安全性的影响也有差异。但个别案例仅通过 *CYP2C19* 基因多态性无法解释氯吡格雷疗效的差异,这可能与影响氯吡格雷药效的因素众多有关,故仅根据 *CYP2C19* 基因型指导氯吡格雷临床用药并不一定达到较好的治疗效果,可联合 *CYP2C19* 基因型检测与血药浓度监测来指导氯吡格雷的临床个体化给药。

【参考文献】

- [1] OESTREICH J H, BEST L G, DOBESH P P. Prevalence of *CYP2C19* variant alleles and pharmacodynamic variability of aspirin and clopidogrel in Native Americans[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(3): 413-418.
 - [2] TANTRAY J A, REDDY K P, JAMIL K, et al. Pharmacodynamic and cytogenetic evaluation in *CYP2C19**2 and *CYP2C19**3 allelomorphicism in South Indian population with clopidogrel therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 229: 113-118.
 - [3] XIE X, MA Y T, YANG Y N, et al. *CYP2C19* phenotype, stent thrombosis, myocardial infarction, and mortality in patients with coronary stent placement in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59344.
 - [4] ZOU J J, XIE H G, CHEN S L, et al. Influence of *CYP2C19* loss-of-function variants on the antiplatelet effects and cardiovascular events in clopidogrel-treated Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(4): 771-777.
 - [5] REHMAN K U, AKHTAR T, SABAR M F, et al. Allele frequency distribution of *CYP2C19**2 allelic variants associated with clopidogrel resistance in cardiac patients[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1): 309-315.
 - [6] ARADI D, KOMÓCSI A. Platelet function monitoring in patients on clopidogrel: What should we learn from GRAVITAS? *Platelets*, 2012, 23(3): 167-176.
 - [7] 周健, 吕虹, 康熙雄. 中国汉族人群不同性别、年龄、体重指数之间细胞色素氧化酶 *CYP2C19* 基因多态性的检测[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(2): 208-213.
 - [8] 侯文洁, 张亮, 丁红梓, 等. 硫酸氢氯吡格雷片在PCI术后患者体内的药动学研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(3): 451-455.
 - [9] 曹津津, 周秋云, 钱智磊, 等. 利用基因检测技术指导氯吡格雷的合理应用[J]. *药学与临床研究*, 2017, 25(3): 251-252.
 - [10] HELD C, ASENBLAD N, BASSAND J P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(6): 672-684.
 - [11] JIA D M, CHEN Z B, ZHANG M J, et al. *CYP2C19* polymorphisms and antiplatelet effects of clopidogrel in acute ischemic stroke in China[J]. *Stroke*, 2013, 44(6): 1717-1719.
 - [12] SNOEP J D, HOVENS M M, EIKENBOOM J C, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(2): 221-231.
- [收稿日期] 2020-08-10 [修回日期] 2021-06-15
[本文编辑] 陈盛新
-
- (上接第 467 页)
- [8] ROMUALDO G R, SILVA E D A, DA SILVA T C, et al. Burdock (*Arctium lappa*L.) root attenuates preneoplastic lesion development in a diet and thioacetamide-induced model of steatohepatitis-associated hepatocarcinogenesis[J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(4): 518-527.
 - [9] QI J, KIM J W, ZHOU Z X, et al. Ferroptosis affects the progression of nonalcoholic steatohepatitis via the modulation of lipid peroxidation-mediated cell death in mice[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(1): 68-81.
 - [10] 吴敏, 吴克芹. 还原型谷胱甘肽与硫普罗宁治疗药源性肝病的疗效研究[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(8): 159-160.
 - [11] 董晋钢, 董晋瑛. 美他多辛联合硫普罗宁治疗酒精性肝病的疗效观察[J]. *中国药房*, 2017, 28(8): 1091-1094.
 - [12] YANG H, YANG T T, HENG C, et al. Quercetin improves non-alcoholic fatty liver by ameliorating inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism in db/db mice[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(12): 3140-3152.
 - [13] 刘俊英, 刘洋, 李涵, 等. 谷胱甘肽复方注射液对免疫性肝纤维化大鼠肝组织钙调素表达的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(8): 628-633.
 - [14] 庞红全, 王刚, 杨帆, 等. 还原型谷胱甘肽联合自拟降脂方对酒精性脂肪肝患者血清酶及脂质过氧化水平的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(7): 78-81.
 - [15] VALACHOVA K, SVIK K, BIRO C, et al. Skin wound healing with composite biomembranes loaded by tiopronin or captopril[J]. *J Biotechnol*, 2020, 310: 49-53.
- [收稿日期] 2021-01-13 [修回日期] 2021-05-16
[本文编辑] 陈盛新