维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)04-0458-03

国产还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病临床疗效的研究

赵有蓉[1]，张定凤[1]，曾维群[1]，唐宝璋[2]，李兆福[3]，游　晶[2]，吕　琳[3]，陈压西[1]
（1. 重庆医科大学肝炎研究所，重庆　400010；2. 昆明医学院第一医院传染科，昆明　650000；
3. 昆明医学院第二医院消化科，昆明　650000）

【摘　要】目的：通过多中心，随机、双盲对照的临床试验，研究国产四类新药注射用还原型谷胱甘肽（GSH）治疗酒精性肝病的疗效及安全性。方法：选择酒精性肝病120例，随机双盲分为治疗组60例，采用GSH 1200mg加入10%GS 250ml 静脉滴注，一日一次，疗程30天。对照组60例，以意大利Laboratorio Farmaceutico C.T.s.r.l 生产的还原型谷胱甘肽（古拉定GLT）为对照药，用药剂量、途径、疗程同GSH。观察指标 肝功能、血脂、消化道症状和体征。结果：治后治疗组、对照组血清ALT、AST复常率分别为75.0%（45/60）、75.44%(43/57)和76.67%(46/60)、76.27%（45/59）（P均>0.05）。治后1月随访GSH治疗组显效率65%、有效率10%，对照组显效68。33%、有效10%，两者分别比较均无显著性差异(P均>0.05)。治疗后两组临床症状均有改善，黄疸消退。个别病例皮肤搔痒，未见明显不良反应。结论：国产注射用GSH治疗酒精性肝病，对肝功能恢复及改善临床症状有较好的治疗作用，安全性好。

【关键词】酒精性肝病；还原型谷胱甘肽；疗效
【中国图书分类法分类号】R969.4　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2001-12-26

Effect of domestic glutathione treatment in the alcoholic liver disease

ZHAO Yourong, et al
(Institute of Viral Hepatitis, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the effect and safety of domestic glutathione (GSH) on the lowering of serum ALT, AST levels in alcoholic liver disease (ALD) by multi-center, randomized, double blind and controlled trial. *Methods*: 120 patients with ALD were enrolled and randomized into GSH and GLT control groups. 60 patients received continuous infusion of GSH 1200mg daily for 30d and 60 patients received GLT with the same dose, route and course as GSH .The efficacy and safety were evaluated with clinical, biochemical (ALT, AST, GGT, TC,TG and ApoAI) parameters. *Results*: After 4 week treatment serum ALT AST normalization rate showed no significant difference in the two groups （75.0 %vs75.44%） and （76.67% vs 76.27 %） (P>0.05) . After 8 week treatment, there was no marked efficacy and efficacy difference between GSH and GLT groups (65.0% vs68.33% and 10.0% vs10.0.%, P>0.05), clinical signs were improved at different degree in both groups. There was few severe drug-related adverse event. *Conclusion*: Sound efficacy in the improvement of clinical signs, and hepatic functions could be obtained from treatment with domestic GSH on the ALD accompanied with good safety.

【Key words】 Alcoholic liver disease; Glutathione; Effect

还原型谷胱甘肽具有抗氧化，中和自由基及解毒作用，对酒精所致的肝损伤具有保护作用[1]，我们采用多中心、随机双盲对照临床试验，探讨国产四类新药还原型谷胱甘肽（GSH）对酒精性肝病的疗效及安全性。

1　资料与方法

1.1　病例选择

120例来自参加药物试验的三个中心，重庆医科大学肝炎研究所，昆明医学院第一医院及第二医院，年龄18～65岁，病例均符合酒精性肝病的诊断标准[2,3]，5年以上饮酒史，每日饮酒量大于80～120g，肝、脾肿大及肝功能或血脂异常，其中17例经肝活检病理确诊。试验前均签署知情同意书。其它病因所致的肝病、失代偿肝病、肝癌、精神及造血系统疾患者以及持续性酗酒和毒瘾者均除外。

1.2　治疗方法及药物

作者介绍：赵有蓉（1945-　），女，教授，
主要研究方向：病毒性肝炎的治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

按R Doll表将病例随机双盲分为治疗组和对照组。两组分别采用还原型谷胱甘肽（GSH）1200mg加入10%GS 250ml静脉滴注，每日1次，疗程30天，批号98052，由昆明积大制药有限公司提供。对照药为进口还原型谷胱甘肽（商品名古拉定GLT）批号03，由意大利Laboratorio Farmacuetico C.T. s.r.l生产，外观与GSH相同，用药剂量、途径及疗程 同治疗组。

1.3 观察项目

（1）症状和体征包括乏力、消化道症状、黄疸、肝脾肿大及治疗前后的变化。（2）肝功能（TB、DB、ALT、AST、GGT、ALP、TP、ALB）于治疗前、中、疗程结束时及停药后1月各检测1次。（3）血清胆固醇（TC）、甘油三脂（TG）、载脂蛋白A I（Apo A I）于治疗前后各检测1次。（4）B型超声于治疗前检查1次。（5）血常规、尿常规、肾功、心电图于治疗前后各检测1次。

1.4 疗效标准

恢复肝功能的降酶标准（血清ALT、AST），显效：疗程结束后降至正常，停药后1月无反跳现象；有效：疗程结束后下降至正常，停药后有反跳；无效：疗程结束后不下降或稍有下降者。

1.5 安全性

记录治疗期间的临床和实验室检查，发现的一切不良事件，按WHO分级标准观察。

1.6 统计学处理

定性资料用 x^2 检验，定量资料用 t 检验。

2 结 果

2.1 入选病人120例，治疗组、对照组各60例，均为酒精性肝病，其中酒精性脂肪肝（AFL）35例，酒精性肝炎（AH）66例，酒精性肝硬化（AC）19例。两组病例在性别、年龄、病程、病情程度均无显著性差异，具有可比性(见表1)。

2.2 两组疗效结果

2.2.1 肝功能的变化 治疗组与对照组于治疗后ALT复常分别为45例、43例，其复常率分别为75.0%（45/60）、75.44%(43/57)，AST复常分别为46例、45例，其复常率分别为76.67%(46/60)、76.27%（45/59），两者比较均无显著性差别（$P>0.05$）。治疗后两组血清ALT、AST、GGT(γ-谷酰转肽酶)的水平较治前均有明显的下降（$P<0.01$），且治疗后两组血清ALT、AST GGT下降水平亦无明显差异（$P>0.05$）。治疗组和对照组于治前血清胆红素增高者各17、14例，治疗后复常各为16例（94.11% 16/17）及14例（100% 14/14），两者比较无明显差异（$P>0.05$），两组治疗前后血清总蛋白（TP）、白蛋白（ALB）、球蛋白（GLB）、碱性磷酸酶（ALP）的水平均无明显改变（$P>0.05$）（见表2）。

2.2.2 血脂的变化 治疗组及对照组于治疗前后血清胆固醇（TC mmol/L）分别为5.13 ± 1.46、5.20 ± 1.31及5.35 ± 1.77、4.99 ± 1.09；甘油三脂（TG mmol/L）分别为2.55 ± 2.46、2.25 ± 2.35及2.70 ± 2.27、1.98 ± 1.62；载脂蛋白A I（Apo A1 g/L）分别为1.33 ± 0.42、1.48 ± 0.45、1.36 ± 0.51、1.33 ± 0.16，治疗后两组血清胆固醇 甘油三脂及载脂蛋白A I的水平均无明显改变（$P>0.05$）。

2.2.3 症状和体征 治疗及对照两组病例治后症状大多缓解，体征无明显改善，两组各项比较均无明显统计学差异（见表3）。

表1 治前分组情况

组别	例数	男/女	年龄(岁)	病程(年)	AFL	AH	AC	肝活检	ALT	AST
					(例)				(U/L)	
治疗组	60	36/4*	40.95 ± 9.88*	3.77 ± 3.06*	17	33	10	9	197.70 ± 156.06*	163.32 ± 162.04*
对照组	60	38/2	40.75 ± 10.31	3.41 ± 3.14	18	33	9	7	177.78 ± 165.17	128.61 ± 87.17

*与对照组比较P均>0.05

表2 两组血清ALT、AST GGT水平变化的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数		ALTu/L	ASTu/L	GGTu/L
治疗组	60	治前	197.70 ± 156.06	163.32 ± 162.04	191.4 ± 242.21*
		治后	60.30 ± 51.56*$^{\Delta}$	49.65 ± 34.87*$^{\Delta}$	86.84 ± 83.52*$^{\Delta}$
对照组	60	治前	177.78 ± 165.17	128.61 ± 87.17	196.5 ± 243.63
		治后	50.85 ± 42.46*$^{\Delta}$	45.68 ± 32.60*$^{\Delta}$	89.17 ± 98.93*$^{\Delta}$

*分别与治前比较（$P<0.01$）。$^{\Delta}$表示治疗组与对照组比较（$P>0.05$）。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表3 两组症状体征的改变［缓解/例（%）］

	乏力	纳差	腹胀	肝区痛	肝病面容	黄疸	肝掌	肝大	脾大
治疗组	33/46(71.73)	29/39(74.35)	26/33(78.78)	20/30(66.67)	4/17(23.52)	16/17(94.11)	0/7(0)	1/22(4.55)	0/13(0)
对照组	41/54(75.92)	39/46(84.75)	28/35(180.0)	22/32(68.75)	1/10(10.0)	14/14(100)	0/1(0)	1/30(3.33)	0/15(0)

2.2.4 疗效分析 停药后1月综合疗效分析，治疗组显效39例，显效率65.2%(39/60)，有效6例，有效率10%（6/60），对照组显效41例，显效率68.33%(41/60)，有效6例，有效率10%（6/60）两组显效、有效率均无显著性差异（$P>0.05$）。

2.3 不良反应

两组病例在全疗程中血常规、血小板、尿常规、肾功、及心电图均无异常变化，两组各有1例在治疗中出现皮肤搔痒，经对症处理后分别于16天、9天缓解，均完成疗程。

3 讨 论

还原型谷胱甘肽（GSH）是由谷氨酸、半胱氨酸及甘氨酸组成的三肽化合物，富含于细胞内，GSH主要通过其功能基团巯基及γ谷氨酰胺腱参与机体的多种的生化反应及代谢，具有抗氧化，清除自由基、解毒及维持细胞内环境稳定等作用。动物试验结果表明摄入酒精后肝内GSH浓度下降，外源性补充GSH后有利于肝脏顺利进行物质代谢，可以防治酒精性肝病。国外还原型谷胱甘肽已用于临床治疗酒精性肝病，取得较好的疗效。通过采用国产四类新药注射用还原型谷胱甘肽（GSH）治疗酒精性肝病的多中心，随机、双盲对照的临床研究，治疗1月血清ALT、AST复常率分别75.0%、75.44%。治后血清ALT、AST、GGT的水平均较治前明显降低，停药后1月 综合疗效分析，GSH显效率65%、有效率10%。GGT是酒精性肝病敏感的指标之一，酒精可诱导微粒体酶使肝脏合成GGT增加，治疗后血清GGT的下降说明GSH对酒精肝病肝功能的恢复有较好的疗效，且能促进黄疸消退，改善临床症状。结果提示国产GSH对酒精性肝损伤有明显的保护作用，与意大利产还原型谷胱甘肽（古拉定）疗效相似。试验期间个别病例出现皮肤搔痒，未见明显不良反应，安全性好。

参 考 文 献

[1] 顾长海，王宇明. 急性肝衰竭[M]. 成都：四川科学技术出版社，1997;375-380.

[2]Takada A, Galambos JT .Proceedings of the international conference on diagnosis of alcoholic liver disease[J]. Gastroenterol Jpn, 1990;25.

[3] 王泰龄，赵静波，刘 高. 慢性酒精性肝病分类的探讨（附124例肝穿分析）[J]. 中华肝脏病杂志，1995;3(4):205-207.

(上接第450页)

教学。我们所获得的28例56只眼球中，年龄最小20岁，最大88岁，完全满足角膜移植内皮细胞密度标准。3例因血液乙型肝炎标志物检查为阳性、5例因年龄在80岁以上，不符合EBAA标准而用于教学。20例40片角膜成功地为41例患者实施了角膜移植手术，随访1～20月，无1例因角膜植片衰竭而致角膜移植失败。分析认为供体角膜片的好坏与角膜内皮细胞密度、供体年龄关系密切，对受体具有潜在危险的供体角膜绝对不能用于临床角膜移植。

通过28例眼球自愿捐献者的临床分析，可见宣传工作是眼库的重要组成部分；对每位捐献者的眼球尽可能摘除，在捐献者去世前，眼库工作人员应主动与家属联系，向他们宣传捐献者与接受者是不能见面或联系的原则；争取家属的理解和支持；让家属知道及时通知眼库的重要性；同时呼吁社会各界积极配合眼库工作。不能用于临床者可用于科研或教学；积极参与降低角膜移植排斥反应的研究工作，如组织配型等；研制国产的中、短期角膜保存液。通过眼库的工作使更多的可治角膜盲病人重见光明。

（本文血清学检查承蒙重庆医科大学临床学院血库及检验科完成，在此表示感谢。）

参 考 文 献

[1] 孙秉基，贺 燚，主编. 现代角膜移植及角膜移植手术[M]. 天津：天津科学技术出版社，2000;171-176.

[2] 黎锡熹，刘 华，陈家祺. 角膜移植供体材料分析[J]. 中国实用眼科杂志，1995;13(8):466-468.