

· 药物与临床 ·

异甘草酸镁预防奥沙利铂肝损伤的临床观察

吕建峰, 刘 华, 叶爱琴, 刘 君, 丁荣杰 (泰兴市人民医院, 江苏 泰兴 225400)

[摘要] 目的 观察异甘草酸镁预防奥沙利铂致肝损伤的疗效。方法 对照组采用奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶方案化疗, 治疗组采用奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶方案化疗同时使用异甘草酸镁, 以 28 d 为 1 个疗程, 治疗周期为 2~4 个疗程, 观察患者发生肝损伤的比例。结果 对照组肝损伤发生率为 44.4%, 治疗组肝损伤发生率为 19.4%, 两组间有显著性差异 ($P < 0.01$)。结论 异甘草酸镁可有效预防奥沙利铂所致的肝损伤, 值得临床推广使用。

[关键词] 奥沙利铂; 异甘草酸镁; 肝损伤

[中图分类号] R969.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2015)02-0171-02

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.02.021

Observation of glutathione to prevent oxaliplatin-induced hepatic lesion

LÜ Jianfeng, LIU Hua, YE Aiqin, LIU Jun, DING Rongjie (Taixing People's Hospital, Taixing 225400, China)

[Abstract] **Objective** To observe the curative effect of magnesium isoglycyrrhizinate in prevention of liver injury induced by oxaliplatin. **Methods** The control group used oxaliplatin, leucovorin, 5-fluorouracil chemotherapy, the treatment group were treated with oxaliplatin, leucovorin, 5-fluorouracil chemotherapy and simultaneous magnesium isoglycyrrhizinate were used at the same time. With 28 d for 1 course of treatment, the treatment period consisted of 2-4 courses, observation of patients and the proportion of liver injury were made. **Results** In the control group, liver injury incidence rate was 44.4%, the rate of injury was 19.4% in treatment group, there was significant difference between the two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Magnesium isoglycyrrhizinate could be effective in prevention of oxaliplatin induced liver injury.

[Key words] oxalic acid platinum; magnesium isoglycyrrhizinate injection; liver function damage

奥沙利铂(L-OHP)是第三代铂类化合物,属于新的铂类衍生物,与顺铂没有交叉耐药性,而且在胃肠道肿瘤的治疗中具有疗效高、毒性低的特点,目前在临床上应用广泛。奥沙利铂常见的不良反应为神经毒性、骨髓抑制、胃肠道反应,而其对肝脏损伤的不良反应在国内外均报道较少。笔者在应用含奥沙利铂的治疗方案过程中,发现其肝损伤现象较为多见^[1],采用联合异甘草酸镁进行预防性保肝治疗,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例的选择及临床资料 2012年2月至2013年5月间江苏省泰兴市人民医院收治入院的肿瘤患者72例,均经细胞学或病理学确诊,预计生存期均大于1年,采用CASIOfx-180P随机数法将入选患者随机分为治疗组36例:男26例,女10例,年龄37~79岁,平均年龄58岁,其中结肠癌8例、胃癌

13例、直肠癌9例、食管癌3例、乳腺癌2例、贲门癌1例;对照组36例:男22例,女14例,年龄40~81岁,平均年龄62岁,其中胃癌14例、食管癌3例、直肠癌12例、结肠癌4例、贲门癌3例。

1.2 治疗方法 对照组给予奥沙利铂0.1 g(d1、d8)+亚叶酸钙0.1 g(d1-d5)+氟尿嘧啶0.75 g(d1-d5)化疗,静脉滴注;治疗组采用同上方化疗,并在化疗前1 d加用异甘草酸镁100 mg,加入到10%葡萄糖注射液中静脉滴注,每天1次。治疗组和对照组均以28 d为1个疗程,共观察3个疗程。治疗组和对照组在化疗前后均检查血象、肝肾功能、肝炎指标、心电图。72例患者肝功能ALT、AST数值均在5~40范围内,乙肝六项提示表面抗原均为阴性,其余指标也均正常。

1.3 观察指标和评价标准 在化疗前、化疗每周后均记录两组病例的ALT、AST数值。肝损伤情况的评价标准分为4级。I度:肝功能指标(ALT或AST值)达到正常值上限(40 U/L)的1.26~2.5倍;II度:肝功能指标达到正常值上限的2.5~5倍;III度:肝功能指标达到正常值上限的5~10倍;IV度:

肝功能指标达到正常值上限的10倍以上^[2]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 12.0软件分析。两组间的比较采用 χ^2 检验。检验水准: $\alpha=0.1$ 。

2 结果

2.1 肝损伤情况 详见表1。

表1 化疗1个疗程后肝损伤情况比较($n=36$)

组别	肝损伤程度(例)				合计	发生率(%)
	I度	II度	III度	IV度		
对照组	11	5	0	0	16	44.4
治疗组	4	3	0	0	7	19.4**

** $P<0.01$,与对照组比较

2.2 其他不良反应 治疗组10例出现神经毒性,主要表现为口舌感觉异常及双手、足趾麻木;12例出现骨髓抑制;14例出现恶心、呕吐等胃肠道反应。对照组12例出现神经毒性;7例出现骨髓抑制;14例出现胃肠道反应。这3种不良反应两组间出现的例数相近,经对症处理后均好转。

3 讨论

近年来,通过构效关系、作用机制以及体内外的深入研究,发现以二氨基环己烷为载铂配体的一类含铂配合物,不仅改善了顺铂、卡铂的毒副作用,而且扩大了两者的活性谱,对许多耐顺铂或卡铂的细胞株/瘤株具有活性。其中奥沙利铂在抗癌活性及毒副作用等方面表现出明显的优势,临床已广泛应用。

奥沙利铂常见的不良反应为神经毒性、骨髓抑制和胃肠道反应,在使用过程中可预防性应用甲钴胺、升白药、止吐药、护胃药等,可减轻患者的反应。而奥沙利铂的肝损伤因报道较少见,药品说明书中未提及,所以往往容易被临床医生忽视,或造成临床医生判断失误。本试验中,对照组有11例出现I度肝损伤,5例出现II度肝损伤;2例在化疗1个周期后,5例在化疗2个周期后,9例在化疗3个周期后出现肝损伤;肝损伤的发生率为44.4%,与叶爱琴等^[1]报道的结果相近。在本治疗组中,有2例在化疗2个周期后,5例在化疗3个周期后出现肝损伤。根据奥沙利铂的作用机制,其致肝损伤的原因可能是其代谢产生的烷化结合物作用于DNA形成链内交联,干扰了肝细胞的代谢,抑制了肝细胞内某些酶的活性,从而造成肝脏的损伤;还可能与奥沙利铂在体内的蓄积有关。肝损伤对照组有60%(9/15)、治疗组有71.4%(5/7)在用药3个周期、奥沙

利铂总量达0.6g之后出现。还有报道称,奥沙利铂引起肝损伤可能与肝窦状隙损伤有关^[3-5]。

异甘草酸镁对化疗药物诱导的肝细胞损伤有明显的保护作用^[6],在一定程度上改善人体肝功能、减缓肝细胞的氧化速率,对治疗肝损伤有良好的效果^[7]。其作用机制是稳定肝细胞膜,减轻肝细胞的炎症和坏死,促进肝细胞的再生和修复;通过疏通肝内毛细胆管,促进胆汁排泄,增加胆汁流速,促进黄疸消退及转氨酶下降^[8,9]。本试验中,治疗组采用了异甘草酸镁注射液联合含奥沙利铂的化疗方案,肝损伤的发生率为19.4%(7/36),与对照组的肝损伤发生率44.4%(16/36)相比,差异有统计学意义($P<0.01$)。

因此,临床在应用以奥沙利铂为主的化疗方案时,除常有的不良反应外,还应警惕肝损伤的可能。异甘草酸镁能预防奥沙利铂引起的肝损伤,值得临床推广使用。然而,本试验的疾病种类分布不均,患者总例数偏少,还有待进一步的大样本研究。

【参考文献】

- [1] 叶爱琴,吕建峰,刘华.草酸铂致肝损伤的临床观察[J].肿瘤防治研究,2007,34(10):783-784.
- [2] 孙燕,周际昌.临床肿瘤内科手册[M].4版.北京:人民卫生出版社,2004:102.
- [3] Slade JH, Alattar ML, Fogelman DR, et al. Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury [J]. Clin Colorectal Cancer, 2009, 8(4): 225-230.
- [4] Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15): 2549-2555.
- [5] Motoori S, Kawase T, Nishimura H, et al. Two cases of advanced colorectal cancer which demonstrated the reversibility of oxaliplatin-mediated increase in splenic volume [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2011, 38(4): 677-680.
- [6] 陈玉强,洪节约,张雅雅,等.异甘草酸镁治疗肝癌动脉栓塞化疗肝损伤的临床研究[J].实用临床医药杂志,2010,14(17): 15-17.
- [7] Mao YM, Zeng MD, Chen Y. Magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of chronic liver diseases: a randomized, double-blind, multi-doses, active drug controlled, multi-center study [J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2009, 17: 847-851.
- [8] 赵艳娟,杨梓梅.异甘草酸镁治疗慢性重型乙型肝炎的临床疗效观察[J].临床肝胆病杂志,2010,26(5):524-526.
- [9] 董大勇.异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎的临床观察.实用临床医药杂志,2010,14(19):36-37.

[收稿日期] 2013-12-10 [修回日期] 2014-03-17

[本文编辑] 李睿旻