

谷胱甘肽的临床应用概况

郭随章(江苏省南通市肿瘤医院, 南通 226361)

摘要: 本文在复习文献的基础上, 对谷胱甘肽在抗肿瘤辅助治疗、防治药物肝肾损害, 以及糖尿病神经病变等方面作一简要介绍。

关键词: 谷胱甘肽; 辅助用药/ 抗肿瘤; 肝肾损害/ 治疗; 糖尿病神经病变; 苯二氮⁺草类/ 药物中毒。

中图分类号: R979.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-0111(2001)04-0204-03

谷胱甘肽(glutathione) 是人体细胞内的重要代谢物质, 对细胞具有多种生化作用, 其提供的活性巯基具有重要的细胞生化作用, 有很强的亲和力, 能够与多种化学物质及其代谢产物结合, 清除体内的超氧离子及其它自由基, 保护细胞膜的完整性, 具有抗脂质氧化作用, 使细胞免受其害, 从而维持细胞的正常代谢, 现简述其在临床上的应用。

1 作为抗肿瘤治疗的辅助用药

1.1 防治放疗所致的口腔炎

钱明等^[1] 用还原性谷胱甘肽防治头颈部肿瘤放射所致的口腔炎, 方法是从放疗的第3周起, 在0.9%氯化钠注射液250ml中加入还原型谷胱甘肽1.8g, iv gtt, 5d/wk 对照组也从放疗第3周给予复方氯己定含漱液(口泰含漱液)漱口, 3~5次/d, 用到放疗结束。结果按WHO粘膜反应, 0~4级标准分级判断, 治疗组患者用药后自觉症状不同程度改善, 表现为口腔粘膜症状缓解, 其他如咽干, 咽部异物感均有所减轻。对照组因口腔反应严重, 患者无法耐受而中断放疗。统计学表明, 两组差异显著($P < 0.05$), 谷胱甘肽使用1mon, 3~4级反应明显少于复方氯己定含漱液(口泰含漱液)组。

1.2 用于肿瘤栓塞化疗后的护肝

陈晓明等^[2] 将超液化碘抗癌药混悬剂栓塞化疗后的原发性肝癌100例, 随机分为对照组和谷胱甘肽组, 每组50例, 对照组用复合氨基酸注射液250ml, 葡醛内酯0.4g, 门冬氨酸钾镁15ml, iv gtt, 每天基础治疗。谷胱甘肽在对照组的基础上加用谷胱甘肽1.2g, iv gtt, 疗程均为10~14d, 结果, 3wk后提示, 对照组, ACT、AST、 γ -GT均明显上升($P < 0.01$), 治疗组上升不明显($P < 0.05$); 对照组ALB明显下降, 治疗组有上升, 但无统计意义。组间比较上述改变差别亦有非常显著意义($P < 0.01$), 结论, 谷胱甘肽对肝癌栓塞化疗后的病人具有明显护肝作

用。

1.3 用于化疗后的护肝

化疗是急性白血病(AL)、恶性淋巴瘤(ML)及多发性骨髓瘤等血液病的主要治疗手段, 化疗药物如柔红霉素、阿糖胞苷、环磷酰胺等均可引起肝损害而影响治疗, 使有些病人不能按化疗或不能承受应施剂量而致疾病复发, 肝损害者可致肝功能衰竭。胡俊斌等^[3] 用谷胱甘肽, 对化疗药物引起的肝损害进行防治。治疗组17例, 肝功能异常者用谷胱甘肽0.6~1.2g, 加入10%GS250ml~500ml, iv gtt, qd \times 10~14d, 预防组46例, 化疗前2d至结束后1wk用谷胱甘肽(剂量方法同上); 对照组39例, 只化疗, 不用谷胱甘肽。结果, 对照组肝损害发生率44%(17/39), 预防组为11%(5/46), ($P < 0.01$), 治疗组治疗后(ACT为 38 ± 16 IU/L), 较治疗前肝损害(124 ± 83 IU/L), 差别有非常显著意义($P < 0.01$)。结论: 谷胱甘肽对化疗药物致肝损害有较好预防作用及治疗效果。

1.4 治疗肿瘤病人伴有的肝肾损害

马胜林^[4] 用谷胱甘肽治疗肿瘤病人伴有的肝肾损害, 用本品1.8g加入5%GS250ml, iv gtt qd 连用10d, 结果: 肝损害病人41例中显效16例, 占39%, 有效16例, 占39%, 总有效率78%。9例肾损害病人显效6例, 总有效率67%。结论: 谷胱甘肽对肿瘤病人肝肾损害有良好疗效。

2 用于药物性肝肾损害的防治

各种药物对肝肾都有一定的损害, 但对于急性肝肾损害, 甚至可致肝肾功能障碍, 用谷胱甘肽防治有较好疗效。

2.1 治疗药物急性肾损害

蔡卫平等^[5] 用谷胱甘肽治疗各种药物所导致的急性肾损害, 治疗组52例用谷胱甘肽, 对照组36例用复方氨基酸和金水宝胶囊, 两组的的治疗相同, 治

疗组用谷胱甘肽 1.2g, iv gtt, qd × 2~4wk, 无肾功能衰竭者仅口服金水宝胶囊 0.99g, tid × 4wk。结果两组中, 对急性肾衰总有效率分别为 92% 和 64% ($P < 0.05$), 对血尿、蛋白尿总有效率分别为 89%~85%, 57% 和 50% ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 结果表明: 谷胱甘肽对药物所致的急性肾衰竭有助于肾功能的恢复, 比复方氨基酸有更明显的疗效; 肾功能恢复时间也缩短, 对无肾功能损害的血尿、蛋白尿也有明显疗效, 作者认为, 谷胱甘肽对药物所致的急性肾损害有明显的治疗作用。

2.2 用于抗结核药所致的肝损害

抗结核药物如异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等所致的肝损害, 李小惠等^[6]用谷胱甘肽治疗, 方法是将 97 例抗结核药所致肝损害的病人分为两组, 治疗组 62 例, 不停抗结核药物, 加用谷胱甘肽 0.6g, iv gtt, qd × 3wk; 对照组 35 例, 停用抗结核药, 不用谷胱甘肽。两组均采用基础疗法(肌苷和维生素 B₁), 结果两组总有效率分别为 89% 和 66%, 治疗前后, 血清天冬氨酸转氨酶, 丙氨酸转氨酶, 总胆红素的差值, 治疗组分别为: $(-69 \pm 43) \text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$, $(-116 \pm 17) \text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$, $(-74 \pm 14) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对照组为 $(-34 \pm 41) \text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$, $(-40 \pm 14) \text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$, $(-41 \pm 11) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结论: 谷胱甘肽对抗结核药所致的轻度肝损害有明显的治疗作用, 使用本品时不必停用抗结核药。

3 用于糖尿病神经病变的治疗

高血糖可使组织谷胱甘肽代谢异常, 导致谷胱甘肽的依赖性, H₂O₂ 降解机制受损害, 从而使神经组织易受损伤。根据谷胱甘肽的作用, 姚民秀等^[7]用谷胱甘肽预防和治疗 28 例糖尿病神经病变患者, 方法是在用降血糖药控制血糖后加用 1.8g 谷胱甘肽于 0.9% NS250ml 中, iv gtt, 7~10d 为 1 疗程, 应用 2 个疗程, 结果显效 18 例 (64%) 有效 8 例 (28.57%), 总有效率 93%, 肌电图示病人神经传导速度明显改善 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 结论: 谷胱甘肽是治疗糖尿病神经病变的良好药物。

4 与纳洛酮合用治疗苯二氮草类药物中毒

杨秀明等^[8]用谷胱甘肽治疗苯二氮草类药物中毒 68 例, 其中男性 22 例, 女性 46 例, 年龄 (38 ± 7) a, 将谷胱甘肽 0.6~1.2g, 加入 5% GS500ml 中, iv gtt, 纳洛酮 0.4~0.8mg, 静脉推注, qd, 疗程 1~3d; 对照组 64 例, 其中男性 20 例, 女性 44 例, 年龄 (36 ± 7) a, 以尼可刹米 0.375g × 5 支, 洛贝林 3mg × 5 支, 加入 5% GS500ml, iv gtt, qd 疗程 3~5d, 用 glasgow 量表确定昏迷程度, 观察两组病情意识, 障碍改善情况。结果两组总有效率 100%, 组间比较

$P < 0.05$, 表明谷胱甘肽与纳洛酮合用, 对苯二氮草类药物中毒的疗效与尼可刹米、洛贝林相近。

5 肝病的辅助用药

谷胱甘肽作为肝病的辅助用药, 在临床上取得了满意的疗效, 报道也多。最近蒋兰英等^[9]彭星亮等^[10], 宋秀丽等^[11]用谷胱甘肽治疗病毒性肝炎, 重型病毒性肝炎和肝炎肝硬化, 治疗组在综合治疗的基础上加用谷胱甘肽, 结果与对照组比较, 两组差异明显, 治疗组的症状、体征改善明显, 总胆红素、凝血酶原、时间变化均优于对照组 ($P < 0.05$), 结果表明谷胱甘肽辅助治疗病毒性肝炎及肝炎肝硬化有较好的疗效。另外, 刘惠敏等^[12]用谷胱甘肽与果糖二磷酸钠辅助治疗慢性重型肝炎, 治疗组 30 例, 在基础治疗上加用谷胱甘肽 0.6g, 静脉推注, bid × 4wk, 果糖二磷酸钠 5g, 溶于注射用水 50ml, iv gtt, qd × 4wk。治疗结果, 治疗组 SB 和 ACT 较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), 显效率 47%, 总有效率 70%, 均优于对照组 (10%、50%), 表明谷胱甘肽联合果糖二磷酸钠辅助治疗慢性重型肝炎, 安全可靠, 具有较好的疗效。

结语: 谷胱甘肽作为肝病的辅助用药, 报道多, 疗效满意; 作为抗肿瘤的辅助用药, 对防治肿瘤放疗所致的口腔炎, 肿瘤栓塞化疗和白血病化疗后的护肝以及肿瘤病人伴有的肝肾损害, 有肯定疗效, 使用也呈上升趋势; 用于各种药物所致的肝肾损害, 特别对抗结核药所致的肝损害有明显治疗作用, 使用时不需要停用抗结核药物; 预防和治疗糖尿病神经病变也是一良好药物, 与纳洛酮合用治疗苯二氮草类药物中毒, 有待临床进一步使用验证。

参考文献:

- [1] 钱明, 刘秀清, 陈洪. 古拉定防治放射性口腔反应的临床研究[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(7): 473.
- [2] 陈晓明, 马壮, 李勇, 等. 谷胱甘肽对肝癌栓塞化疗后的护肝效果[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(4): 229.
- [3] 胡俊斌, 刘新月, 陈燕, 等. 谷胱甘肽对化疗药物性肝损害的防治作用[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(4): 231.
- [4] 马胜林, 姜初明. 谷胱甘肽治疗肿瘤病人伴肝肾损害和药物性肝肾损害[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(4): 233.
- [5] 蔡卫平, 廖履坦. 谷胱甘肽治疗药物急性肾损害[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(1): 13.
- [6] 李小惠, 周刚毅. 谷胱甘肽治疗抗结核药所致肝损害[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(1): 13.
- [7] 姚民秀, 徐倩, 李盈, 等. 谷胱甘肽治疗糖尿病神经病变[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(1): 67.
- [8] 杨秀明, 勾琼, 喻兰, 等. 谷胱甘肽与纳洛酮合用治疗苯二氮草类药物中毒 68 例[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(4): 235.

(下转第 208 页)

2.3 组肺组织 MDA 及 Evan 氏兰含量显著高于 II、III、IV 组 ($P < 0.05$), 组 II、III Evan 氏兰含量显著高于组 IV ($P < 0.05$), II、III 间无显著差异。见表 2。

表 2 预适应对大鼠下肢 IR 后肺 MDA 及 Evan 氏兰含量影响 ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	MDA (nmol/mg)	Evan's blue ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
I	8	$2.3 \pm 0.2^*$	$3.1 \pm 1.2^*$
II	8	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.5
III	8	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.3
IV	8	1.4 ± 0.6	0.9 ± 0.2

* 与 II、III、IV 组有显著差异, $P < 0.05$ 。

3 讨论

医源性缺血再灌注损伤的机会随着外科适应证的拓宽而增加, 传统预防 IR 损伤的方法, 如控制缺血时间, 降低缺血区域组织温度, 应用抗氧化剂如谷胱甘肽, 输注高张、高渗盐水等都能有效控制局部损伤反应^[2], 但 IR 对远隔部位组织器官的损伤, 上述方法却难以奏效或因技术原因无法实施。

缺血预适应即在阻断供血血管前用较短的时间使即将缺血组织适应数次缺血-再灌注过程, 在实验中证实可有效降低心肌缺血造成的梗死面积。矫形外科也发现缺血预适应可显著改善肌肉在缺血再灌注后的存活与功能^[3]。预适应还包括药物及加热等方法。预适应的机理可能与热休克蛋白的表达增加, 抗氧化能力动员, 一氧化氮合成酶激活及腺苷受体激活等有关。腺苷在局部组织血流不足发生缺氧时浓度增加, 作用于局部腺苷受体使微血管扩张和血流代偿性增加, 具有保持局部组织氧化代谢和稳定血管阻力的作用。全身性微血管扩张可使循环血压下降, 因此可以解释组 III MAP 较正常对照组为低。腺苷尚能降低 TNF- α 的合成, 后者是 IR 损伤作用的主要炎症介质^[4~6]。

本实验应用缺血及腺苷预适应, 减轻了大鼠下肢缺血再灌注引起的心肺组织及功能的损伤。手术对照组(组 I) 平均动脉压下降可能与 IR 后酸中毒, 组织水肿、血管扩张造成的容量减少有关, 但不能排除因心肌收缩功能下降对 MAP 的影响。心肌 ATP 酶活力的下降即证明存在心肌功能的损害。

但组 III MAP 下降肯定与持续滴注腺苷有关。MDA 是氧自由基损伤细胞膜中的多不饱和脂肪酸引发脂质氧化反应的终产物, 组织 MDA 水平间接反应细胞膜损伤的程度。本实验发现缺血及腺苷预适应组心肌及肺组织中的 MDA 含量显著低于手术对照组, 提示二者的保护作用。

伊文氏兰能在血浆中结合白蛋白, 在肺组织通透性增加时, 伊文氏兰与白蛋白一起进入肺泡间质及肺泡内, 故根据肺组织伊文氏兰的含量可间接观察肺的通透性而判断肺功能。实验发现缺血及腺苷预适应同样具有保护肺功能的作用。局部缺血再灌注对远隔组织器官的损伤作用机理复杂, 临床表现多样, 严重时可发生全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 甚至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[7], 因此探讨预防及控制缺血再灌注损伤具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] Vanniasinkam SH, Crinnion JN, Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1997, 14(9): 195.
- [2] Waagstein LM, Jivegard L, Haljamae H. Hypertonic saline infusion with or without Dextran70 in the reperfusion phase of experimental acute limb ischaemia [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1997, 13(3): 285.
- [3] Gurke L, Marx A, Sutter PM, et al. Ischemic preconditioning—A new concept in orthopedic and reconstructive surgery [J]. J Surg Res, 1996, 61(1): 1.
- [4] Javadpour M, Kelley CJ, Chen G, et al. Thermotolerant induces heat shock protein 72 expression and protects against ischaemia-reperfusion induced lung injury [J]. Br J Surg, 1998, 85: 943.
- [5] Meldrum DR, Cain Bs, Cleveland JR. JC, et al. Adenosine decreases post-ischaemic cardiac TNF- α production: anti-inflammatory implications for preconditioning and transplantation [J]. Immunology, 1997, 92: 472.
- [6] Mubagwa K, Mullane K, Flameng W. Role of adenosine in the heart and circulation [J]. Cardiovasc Res, 1996, 32(5): 797.
- [7] Bane AE. MOF/MODS, SIRS: an update [J]. Shock, 1996, 6 (sup): s1.

收稿日期: 2001-04-05

(上接第 205 页)

- [9] 蒋兰英, 叶坚虹, 娄国强, 等. 谷胱甘肽辅助治疗病毒性肝炎的疗效[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(4): 230.
- [10] 彭星亮, 蔡伊梅, 蔡伟, 等. 谷胱甘肽辅助治疗重型病毒性肝炎和肝炎肝硬化[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(4): 227.

- [11] 宋秀丽, 杨道锋, 田德英. 谷胱甘肽对病毒性肝炎病人超氧化物歧化酶、过氧化脂质水平的影响及疗效[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(4): 234.
- [12] 刘惠敏, 龚慕瑜, 娄国强. 谷胱甘肽联合果糖二磷酸钠辅助治疗慢性重型肝炎[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(2): 115.

收稿日期: 2001-04-09