

国家重点学科

教育部重点实验室

张大志

主任医师 教授

重庆医科大学附属二院感染病科 主任
重庆市肝病治疗中心



中华医学会感染病学分会 委员

中国医师协会感染科医师分会 委员

重庆市医学会肝病专业委员会 主任委员

《中华肝脏病》杂志副总编辑

中华肝脏病杂志编辑部主任

专业特长：病毒性肝炎的诊断治疗;肝衰竭的抢救治疗;不明原因发热的诊断治疗.

获得2项国家自然科学基金,重庆市科委/教委等科研基金多项;

还原性谷胱甘肽 在肝脏疾病治疗中的应用

重庆医科大学附属第二医院

张大志 教授

大纲

- 肝脏疾病发病现状
- 肝损害的机制
- 还原性谷胱甘肽的作用机制
- 还原性谷胱甘肽治疗肝脏疾病的临床研究

肝脏疾病的发病现状

- 导致肝脏损伤的常见原因

导致肝脏损伤的常见原因

代谢

营养不均衡
(即过剩的卡路里)

糖尿病 (胰岛素抵抗)

先天性的代谢异常

感染

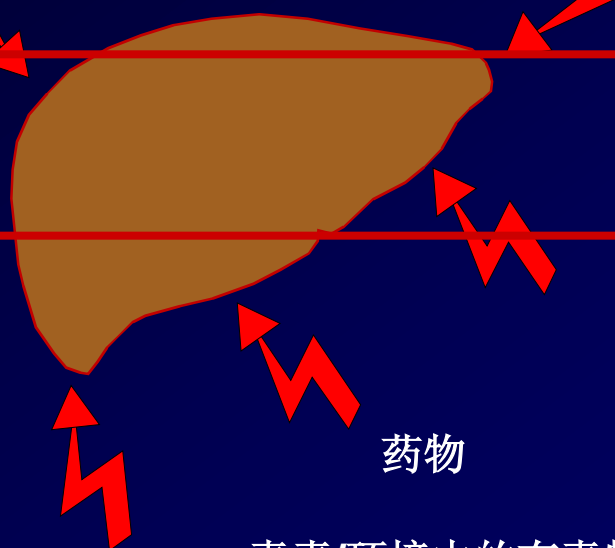
嗜肝病毒
细菌、寄生虫

酒精

药物

有毒物质

毒素/环境中的有毒物质
(溶剂、洗涤剂)



多种原因可造成肝损伤而致肝功能障碍

➤ 非感染性

中毒性：酒精、药物、化学、生物

免疫性：自身免疫性肝病

代谢性：脂肪肝

➤ 感染性

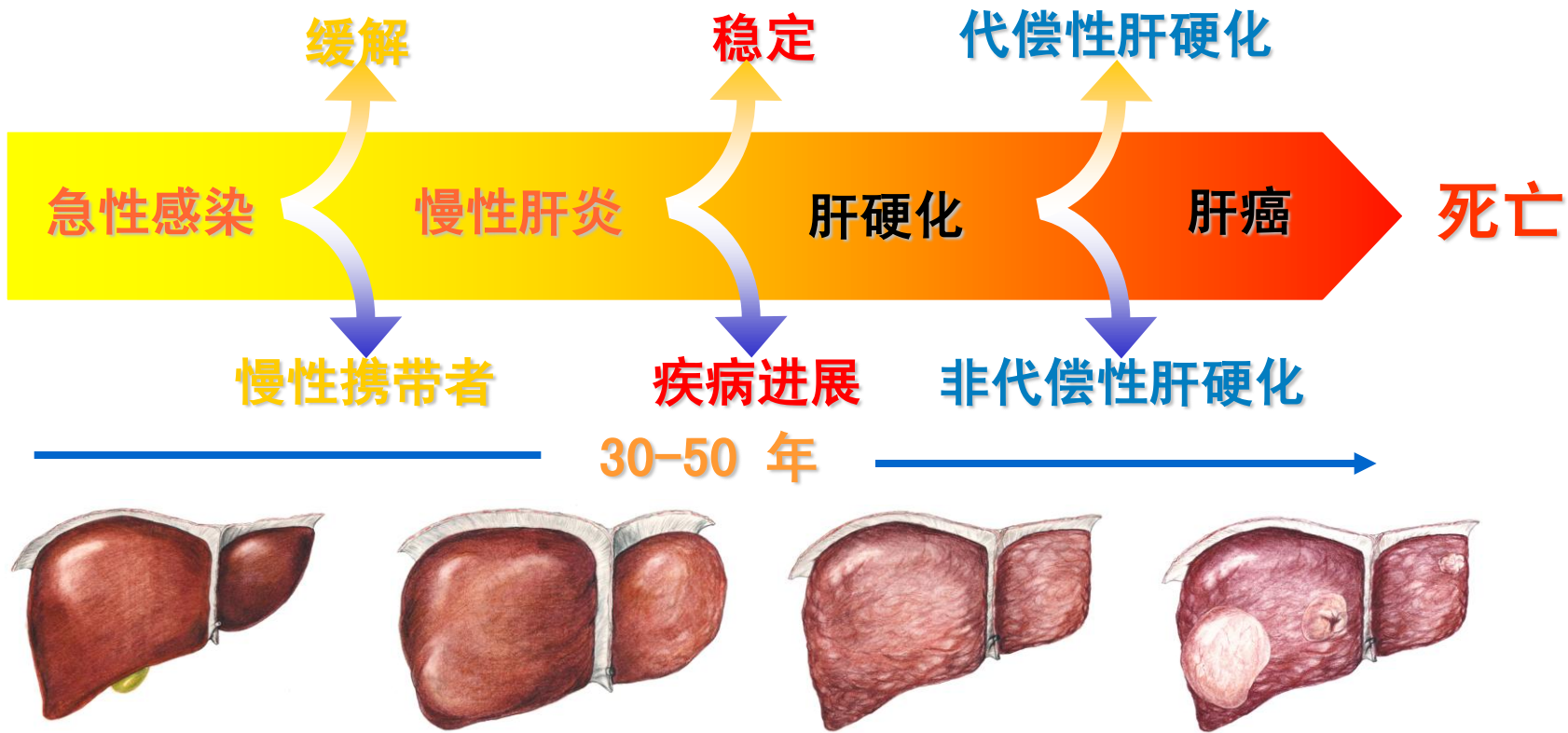
寄生虫、原虫：血吸虫、肝吸虫、阿米巴病、疟疾

细菌：伤寒、败血症

病毒：YFV, CMV, EBV, HSV → secondary effect

Hepatitis viruses → Viral Hepatitis

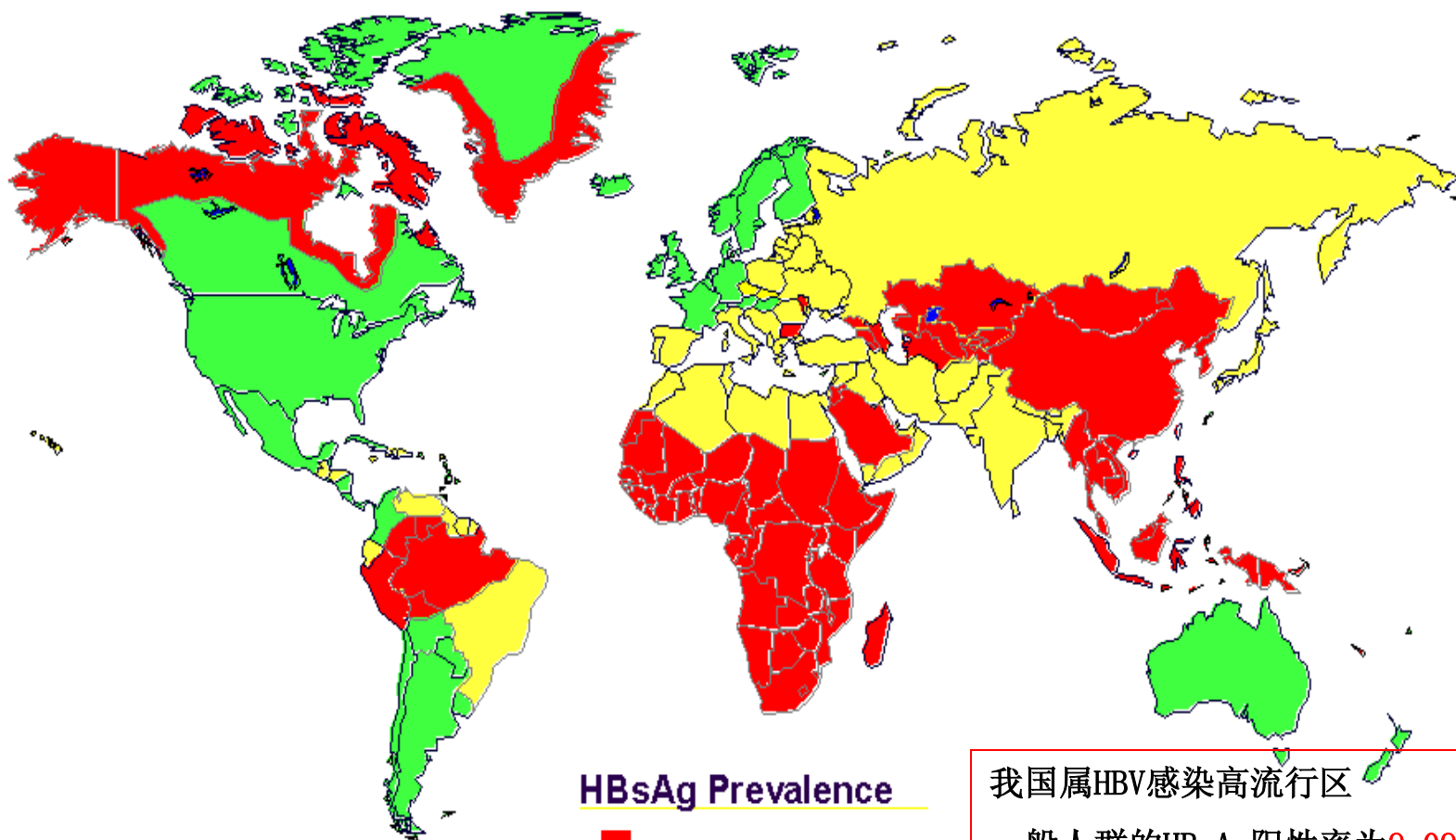
病情进展



慢性病毒性的特点是病毒持续复制引起的进展性病理过程

乙型肝炎是严重危害人类健康的传染病

Geographic Distribution of Chronic HBV Infection



HBsAg Prevalence

- $\geq 8\%$ - High
- 2-7% - Intermediate
- $< 2\%$ - Low

我国属HBV感染高流行区


一般人群的HBsAg阳性率为9.09%


接种与未接种乙型肝炎疫苗人群的
HBsAg阳性率分别为4.51%和9.51%

乙肝的防治问题是我们所面临的巨大挑战

慢性HBV携带者：3.5亿 (中国：1.2亿)

慢性乙肝患者：3千万

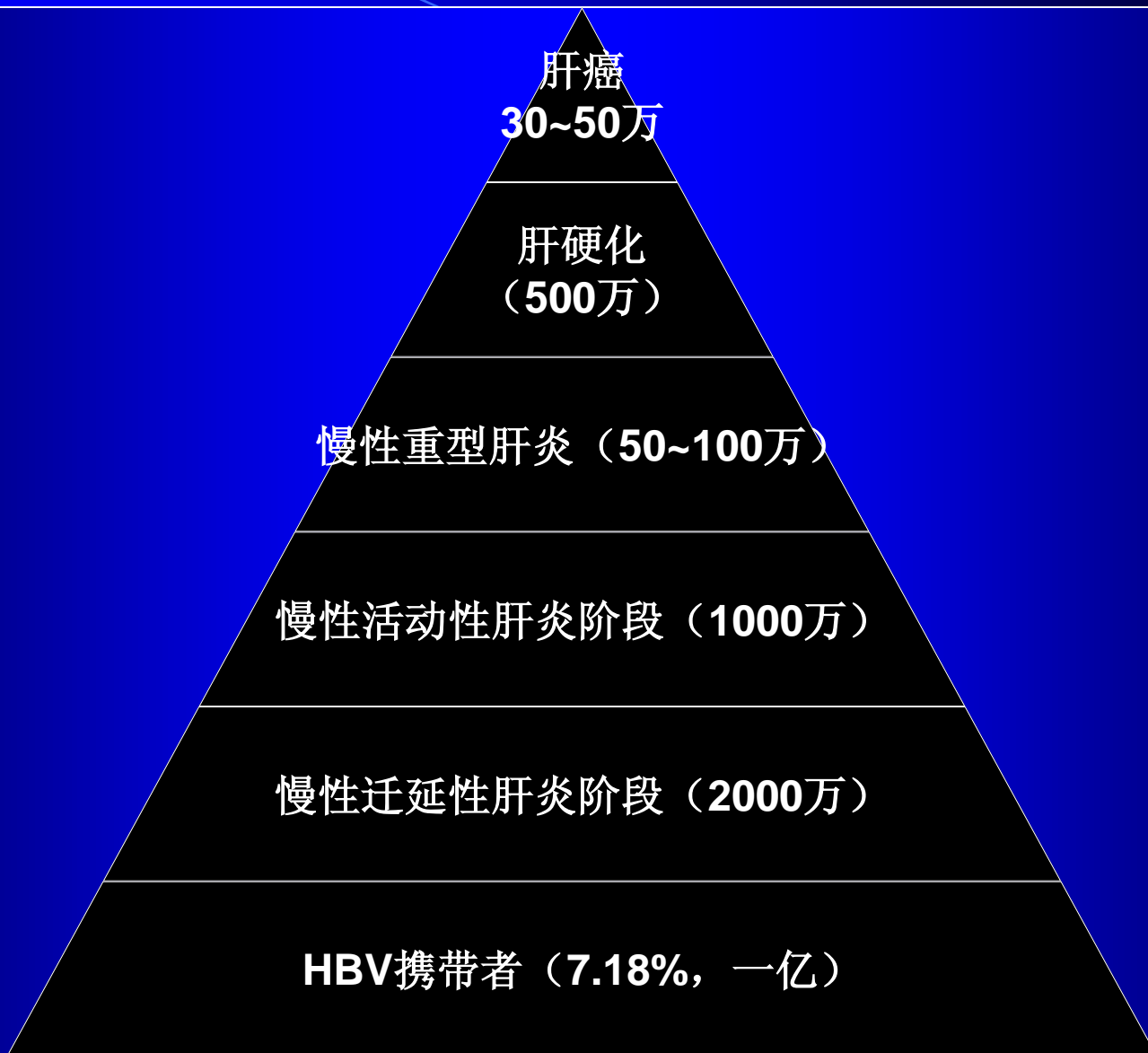
10%~20%  肝硬化

1% ~ 5%  肝癌

全球死于HBV感染相关疾病：100万人/每年

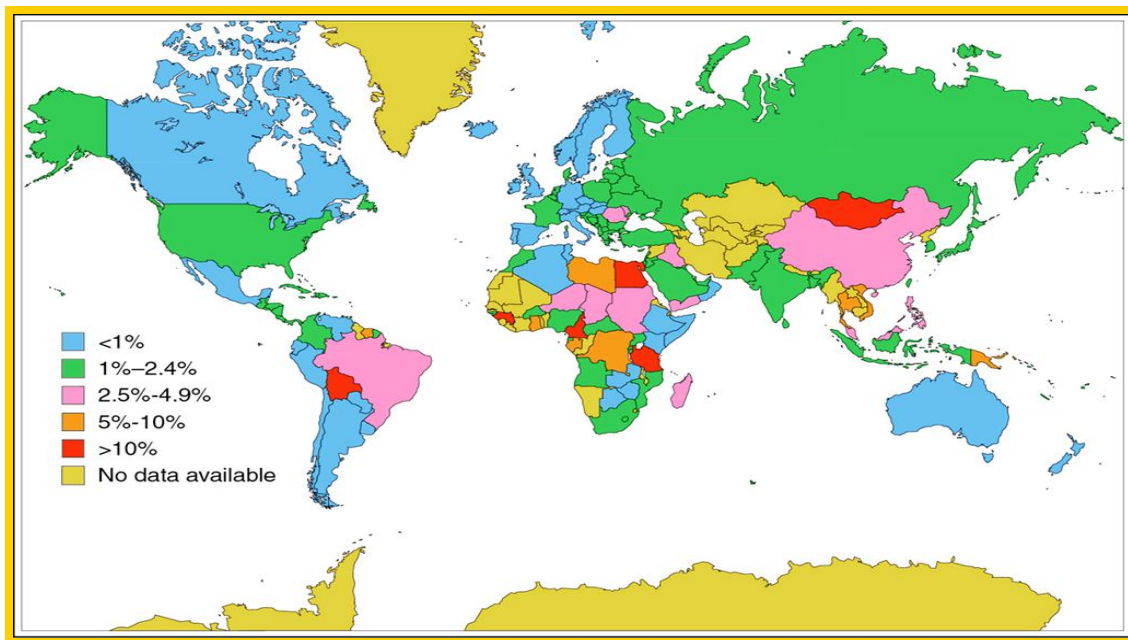
中国：28万人/每年

乙肝分布『金字塔』



丙型肝炎：全球性健康问题

HCV Infection: Worldwide Prevalence



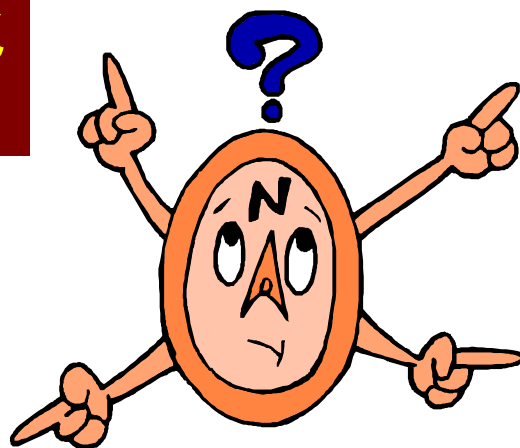
全球HCV的感染率约为3%，估计约1.7亿人感染了HCV

我国一般人群抗-HCV阳性率约为1%
各地抗-HCV阳性率有一定差异，北方高于南方

临床治疗目标

乙型肝炎治疗的目标：是治愈还是控制？

预防肝癌肝硬化
提高生活质量



彻底清除HBV,
产生抗HBs

肝功能正常
组织学改善

抑制病毒复制
控制疾病进展

肝细胞损伤是各型肝炎的共同病理基础，治疗与纠正肝细胞损伤是各型肝炎治疗的主要措施之一

临床治疗目标



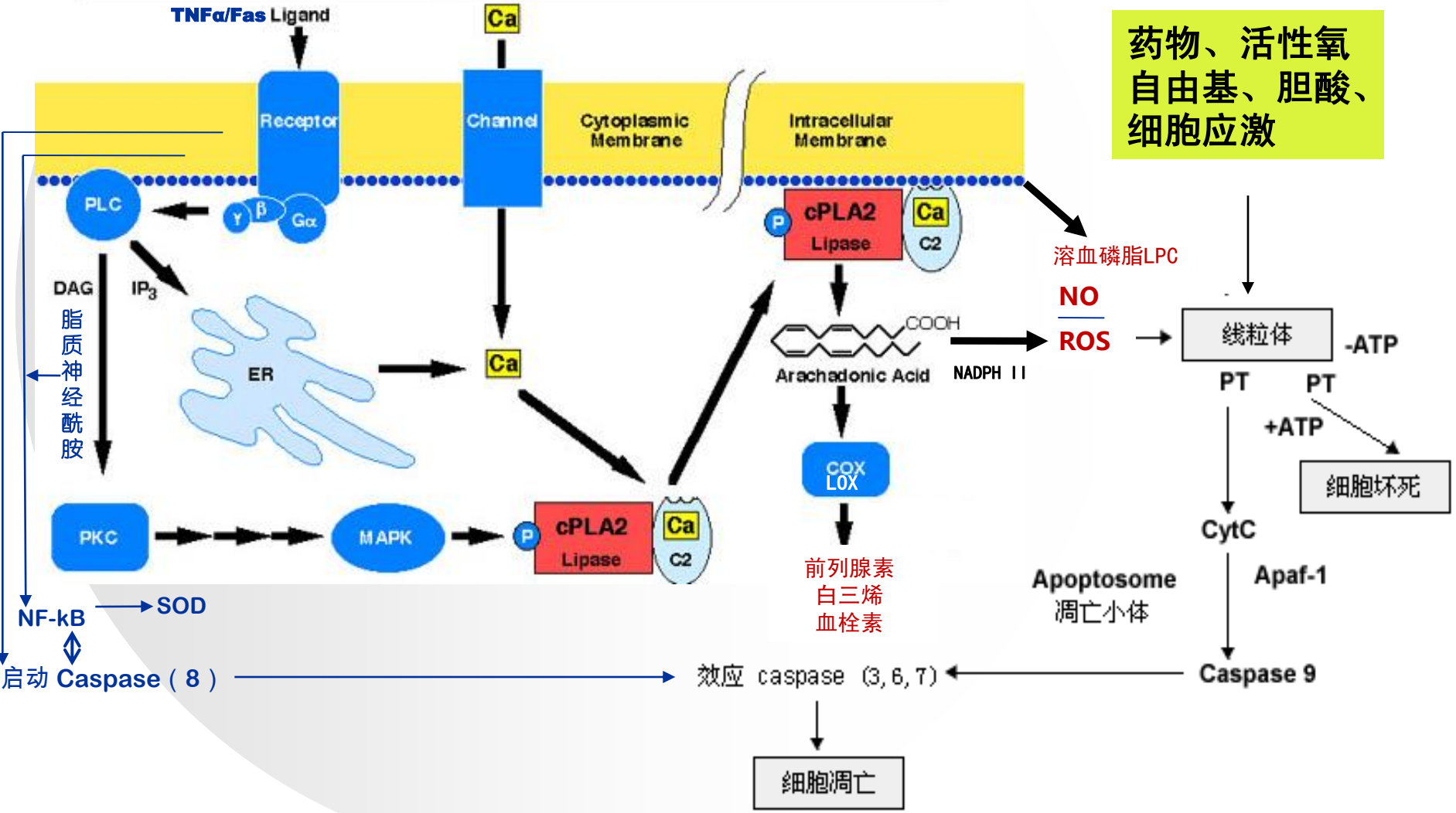
肝细胞损伤是各型肝炎的共同病理基础，治疗与纠正肝细胞损伤是各型肝病治疗的主要措施之一



肝脏炎症是肝损伤的病理学基础

病理机制

药物、活性氧
自由基、胆酸、
细胞应激





肝细胞死亡及肝细胞损伤机制

- 一、肝细胞损伤的免疫学机制
- 二、肝细胞损伤的化学机制

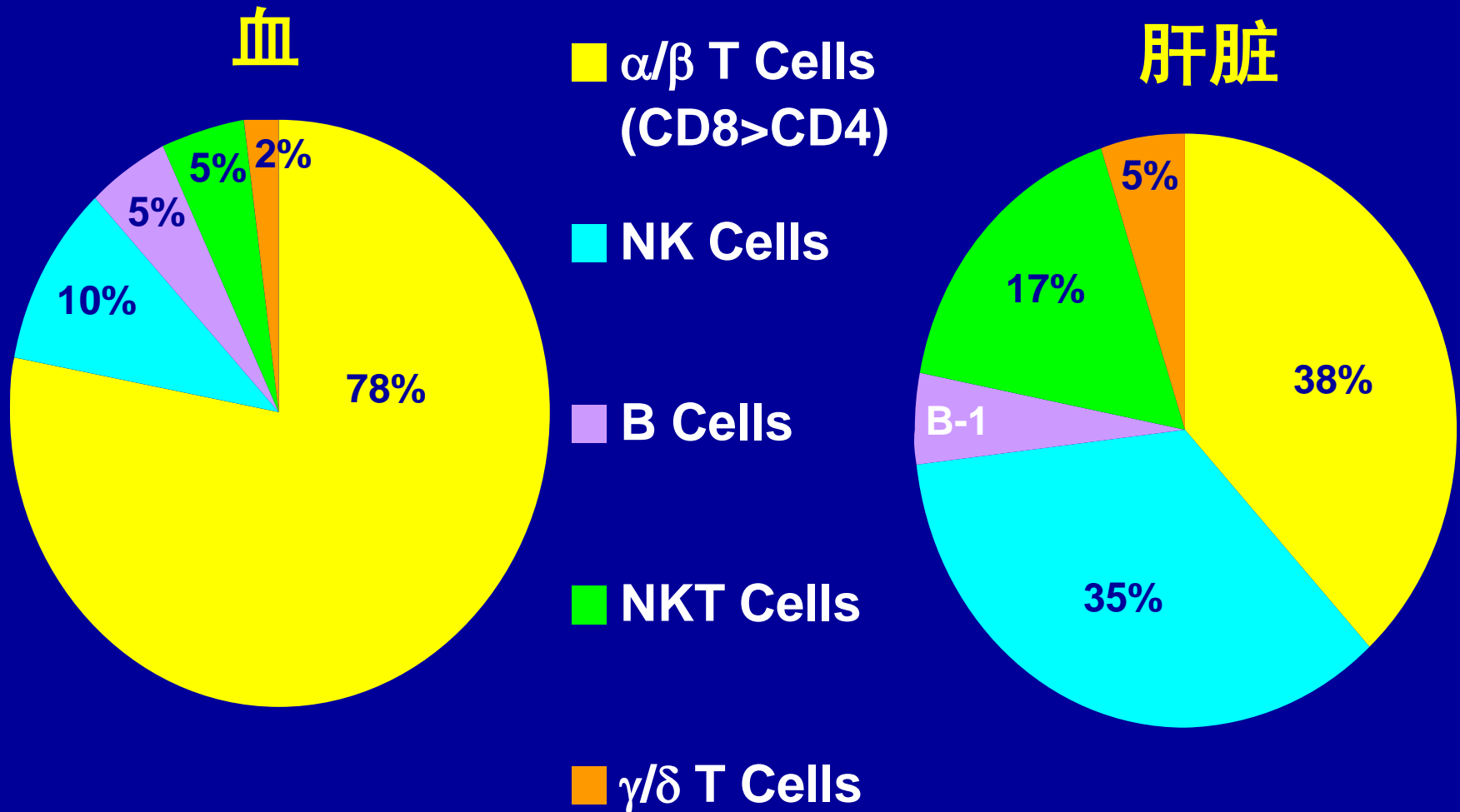


肝细胞死亡及肝细胞损伤机制

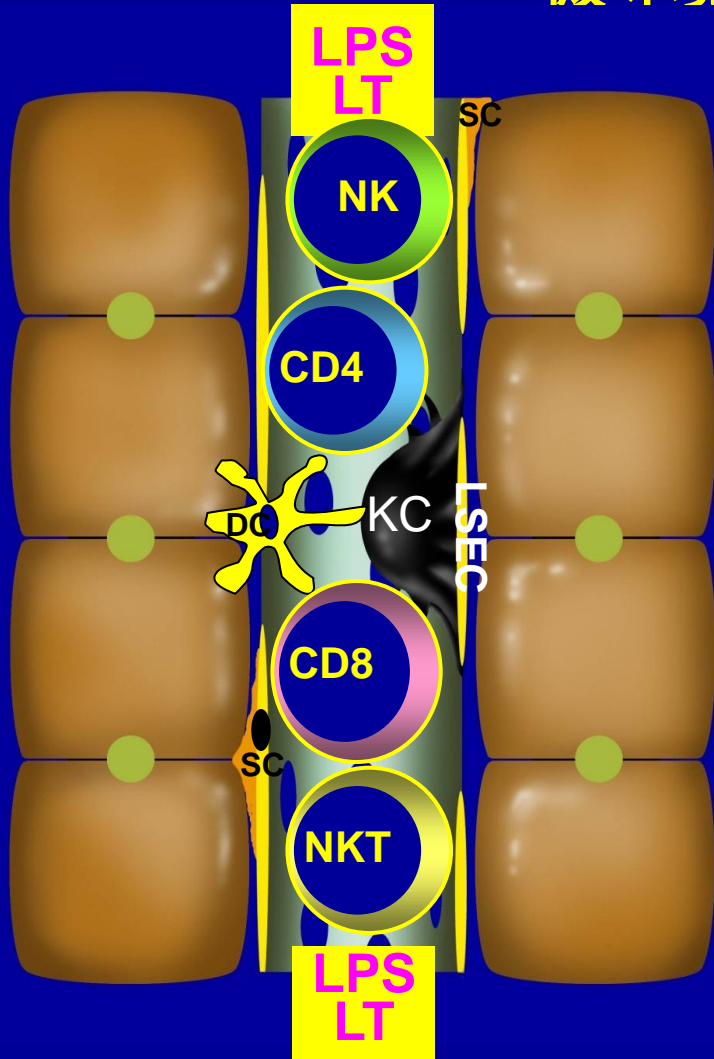
■ 一、肝细胞损伤的免疫学机制

参与免疫性肝损伤的各种免疫系统成分包括免疫细胞、细胞因子、炎症因子、补体系统等，它们是机体防御系统的重要组成部分，但是产生过多或功能缺陷又可以损伤肝细胞。

肝脏是具备独有的免疫细胞的免疫器官



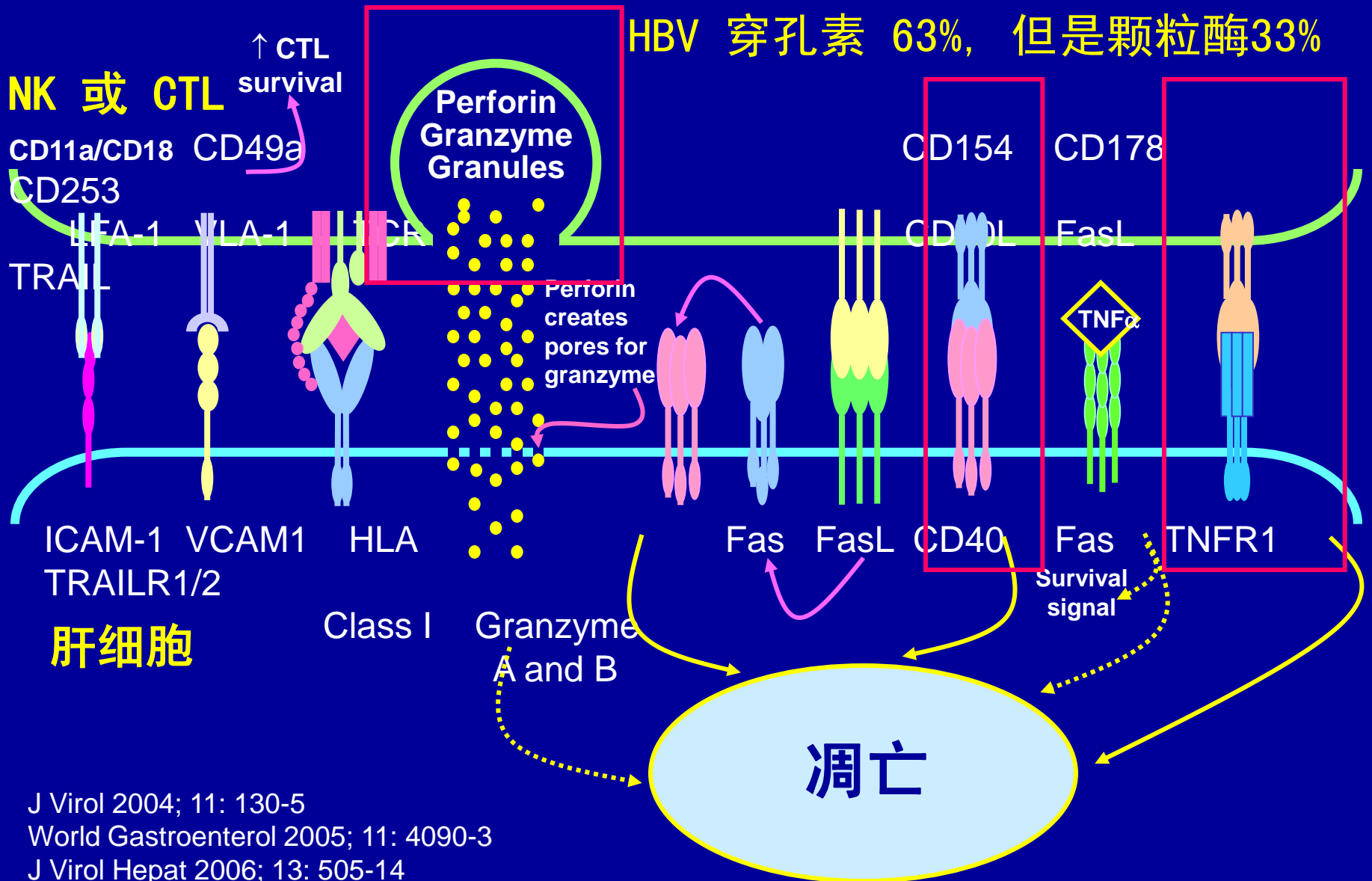
肝脏是一个免疫器官 微环境，细胞组成及活化



- NK 细胞作用于肝细胞、肝窦内皮细胞、树突细胞以及Kupffer 细胞
- NKT 细胞作用于CD1 配体
- Kupffer 与肝窦内皮细胞
 - APCs to CD4 T 细胞
 - Lack of IL-12 → No Th1 极化
 - Th2 IL-10 → CD4 耐受
- DCs 受微环境的免疫调控
 - LPS (TLR-4), LT (TLR-2), TNF β , IL-10
 - 前列腺素
- LSEC上的MHC多肽抗原交叉递呈，激活CD8
 - CD8 T 细胞增殖
 - CTL 功能 vs. IFN γ + IL-2 缺乏 → Ag 特异性耐受
 - 无T 细胞记忆

DC, 树突细胞; LPS, 脂多糖 (内毒素);
LSEC, 肝窦内皮细胞; CD4, CD4 T 细胞;
KC, Kupffer 细胞; CD8, CD8 细胞毒性T淋巴细胞;
SC, 星状细胞; NK, 自然杀伤细胞; NKT, 自然杀伤T细胞

肝细胞的CD8/4 CTL 及NK 细胞溶解 Perforin-Granzyme, Fas, TRAIL1/2 机制



J Virol 2004; 11: 130-5

World Gastroenterol 2005; 11: 4090-3

J Virol Hepat 2006; 13: 505-14



肝细胞死亡及肝细胞损伤机制

二、肝细胞损伤的化学机制

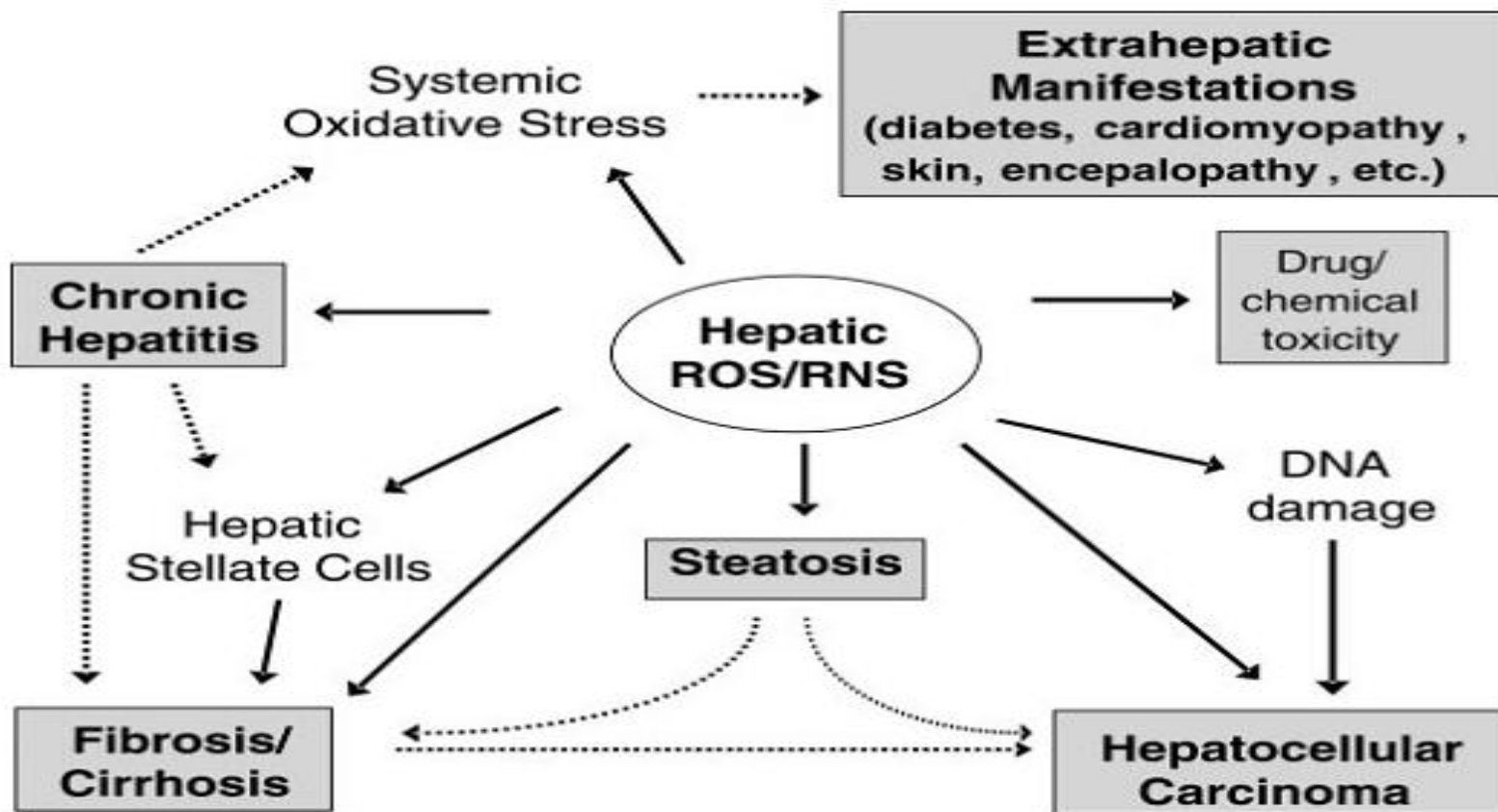
- 1、氧自由基
- 2、肝细胞钙超载
- 3、脂肪代谢异常
- 4、胆汁淤积
- 5、铜、铁代谢障碍



自由基与肝细胞损害

- 生物体内的氧化代谢会产生少量的自由基，体内的抗氧化系统能及时清除以维持自由基的代谢平衡。
- 但是在一些损伤因素的作用下可诱导体内大量自由基的堆积，细胞中抗氧化保护机制不足时，使活性氧产生堆积并对细胞产生毒性，从而产生氧化和抗氧化的不平衡状态，这种状态称为氧化应激。

自由基与肝细胞损害





自由基与肝炎

乙型肝炎患者血清氧自由基与病变程度及病毒含量的关系

- 方法：103例乙型肝炎患者分为单纯携带组（XD）、急性肝炎组（AH）、慢性活动性肝炎组（CAH）及肝硬化组（LC），另设对照组20人。分别测定其血清超氧化物歧化酶（SOD）及丙二醛（MDA）；40例CAH患者行HBV-DNA定量分析后，其中19例予常规保肝、退黄治疗，另21例在此基础上加用抗病毒治疗，疗程6个月后复测血清HBV-DNA、SOD及MDA水平。

各组间SOD、MDA水平及治疗前后HBV-DNA水平、SOD及MDA进行统计分析。
- 结果：各组乙型肝炎患者与正常对照组比较SOD及MDA变化显著（ $P < 0.05$ ）。CAH患者抗病毒治疗后HBV-DNA含量下降，伴随SOD上升及MDA下降。
- 结论：乙型肝炎患者血清氧自由基代谢异常，其水平与病变程度及病毒含量明显相关。

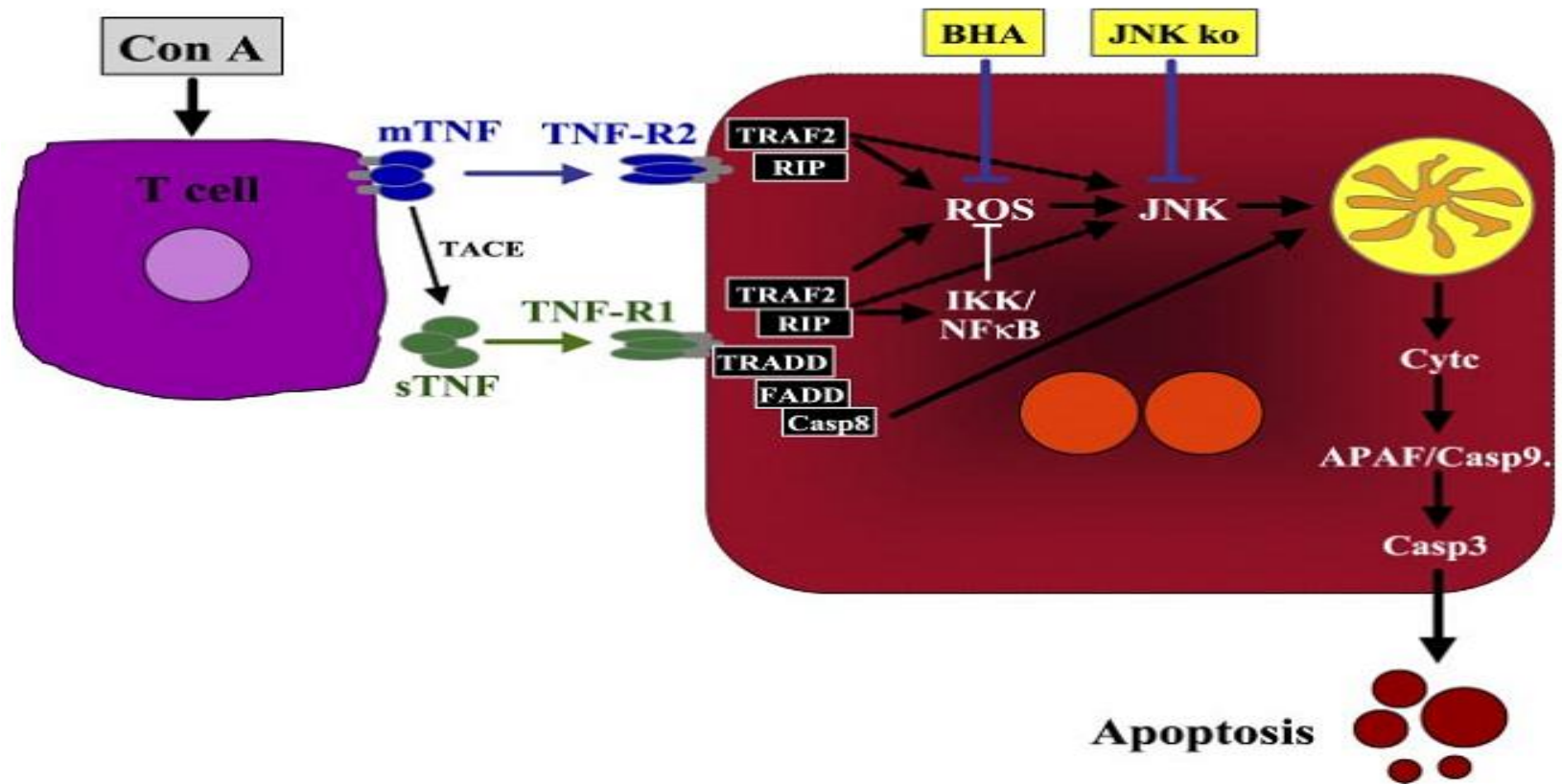


肝细胞死亡及肝细胞损伤机制

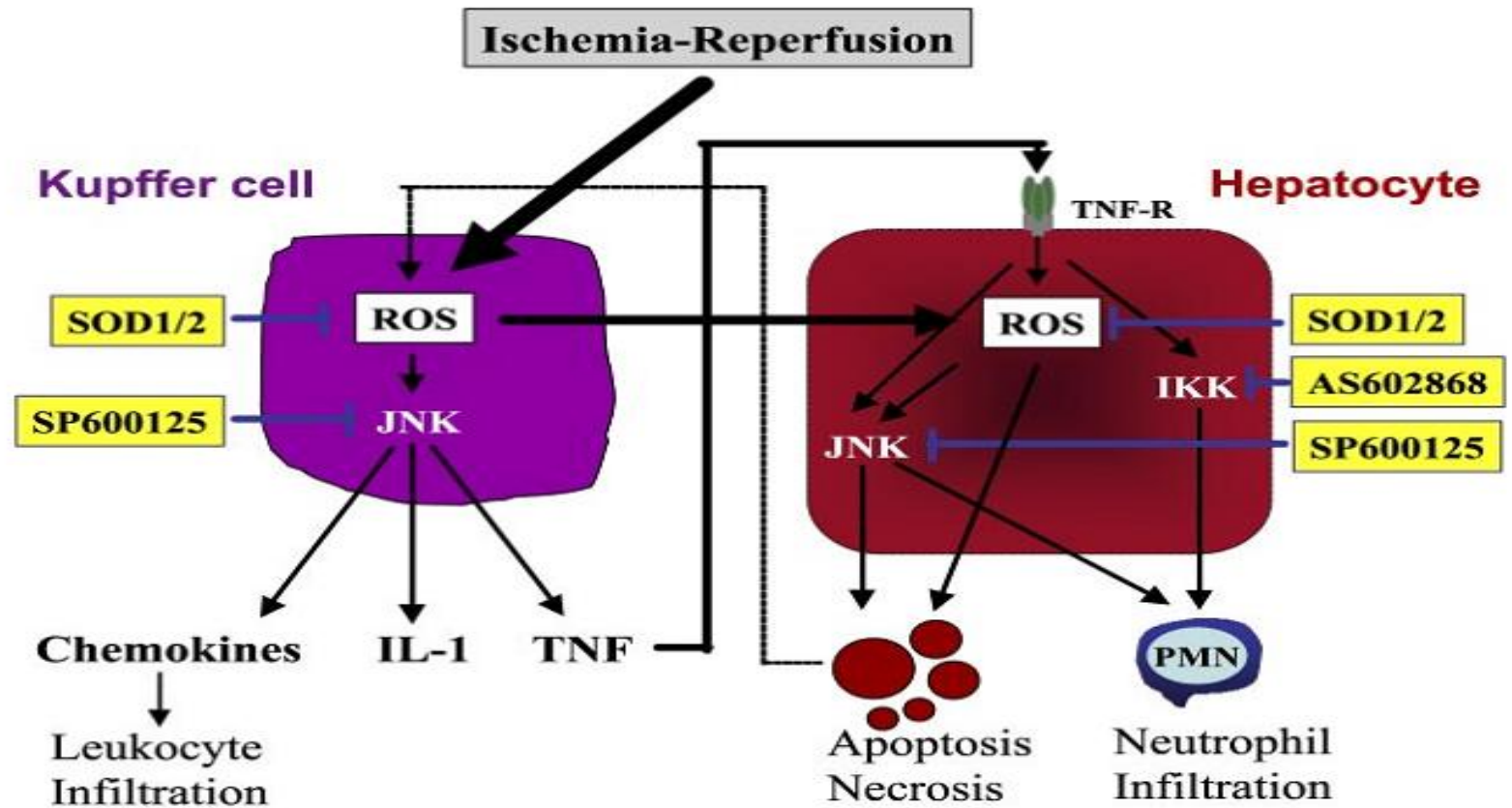
肝细胞损伤的机制复杂，免疫性损伤占主要地位，但是两者不是完全独立的。

肝细胞的化学性损伤和免疫性损伤往往同时发生，它们在生理情况下相辅相成，保护机体防御病原微生物和其他损害的入侵，但在病理情况下，又会造成恶性循环，加重肝细胞损害，引发各种临床肝病。

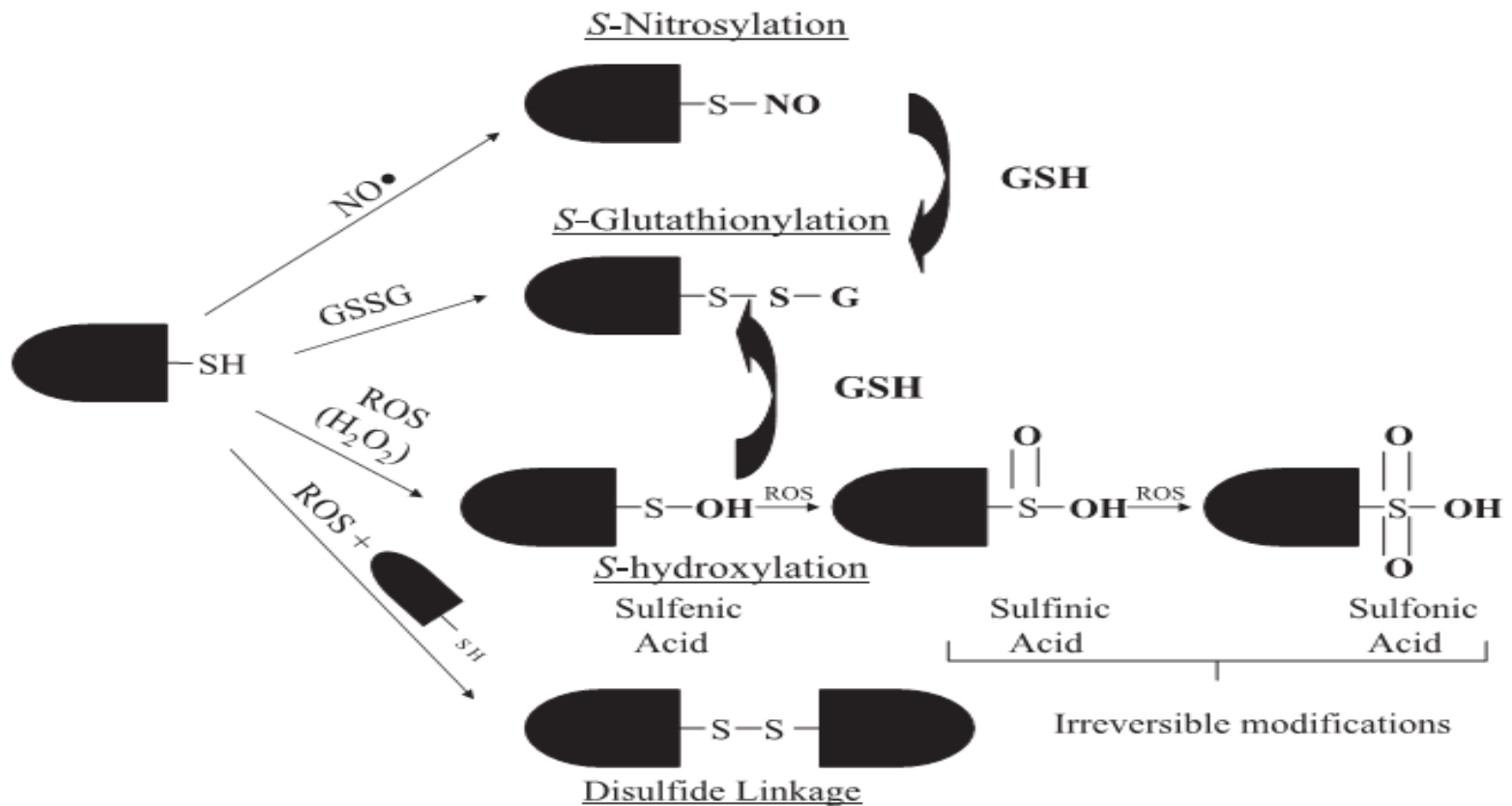
TNF- α 诱导的肝细胞死亡与活性氧产生有关



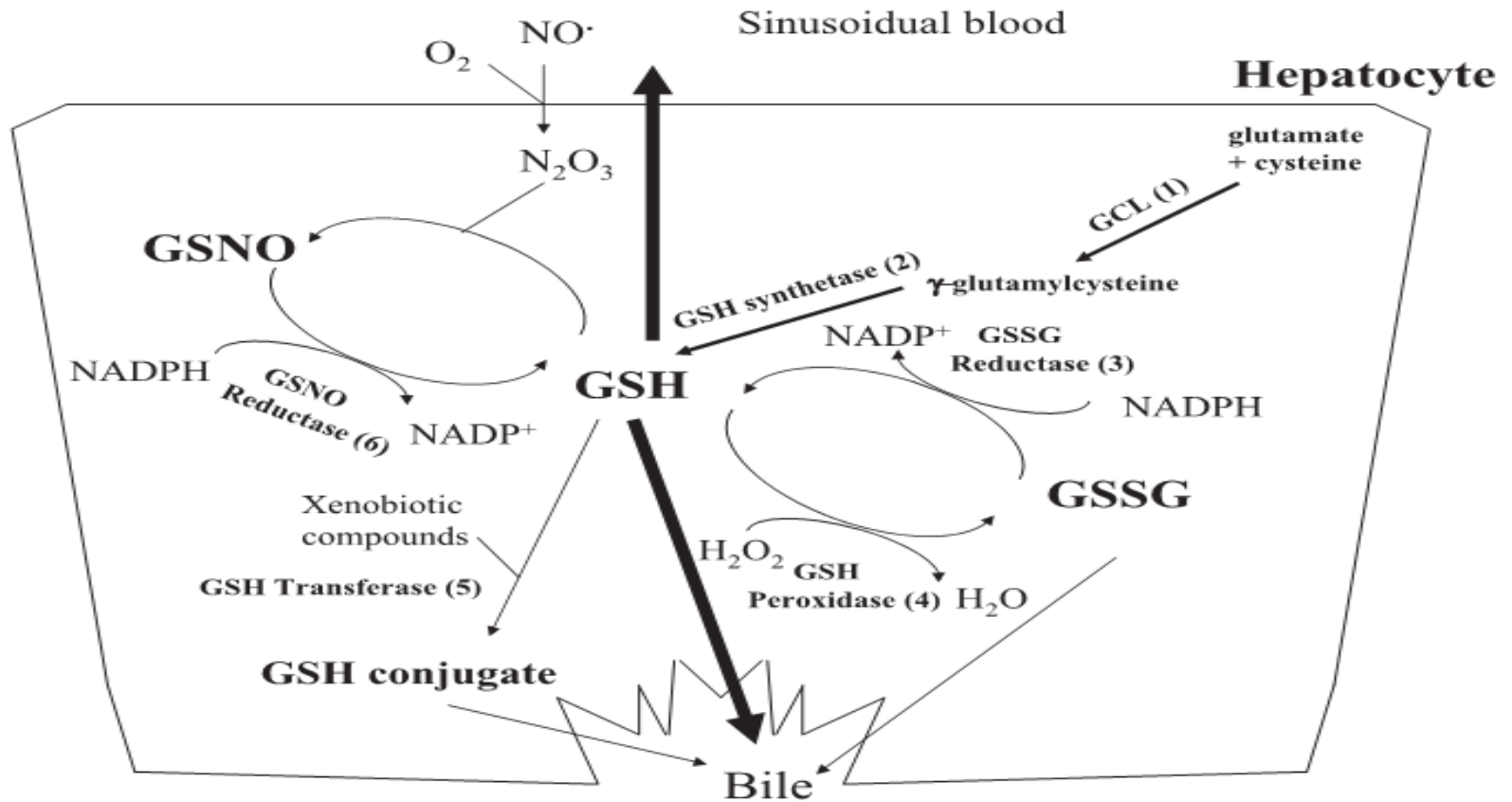
TNF- α 诱导的肝细胞死亡与活性氧产生有关



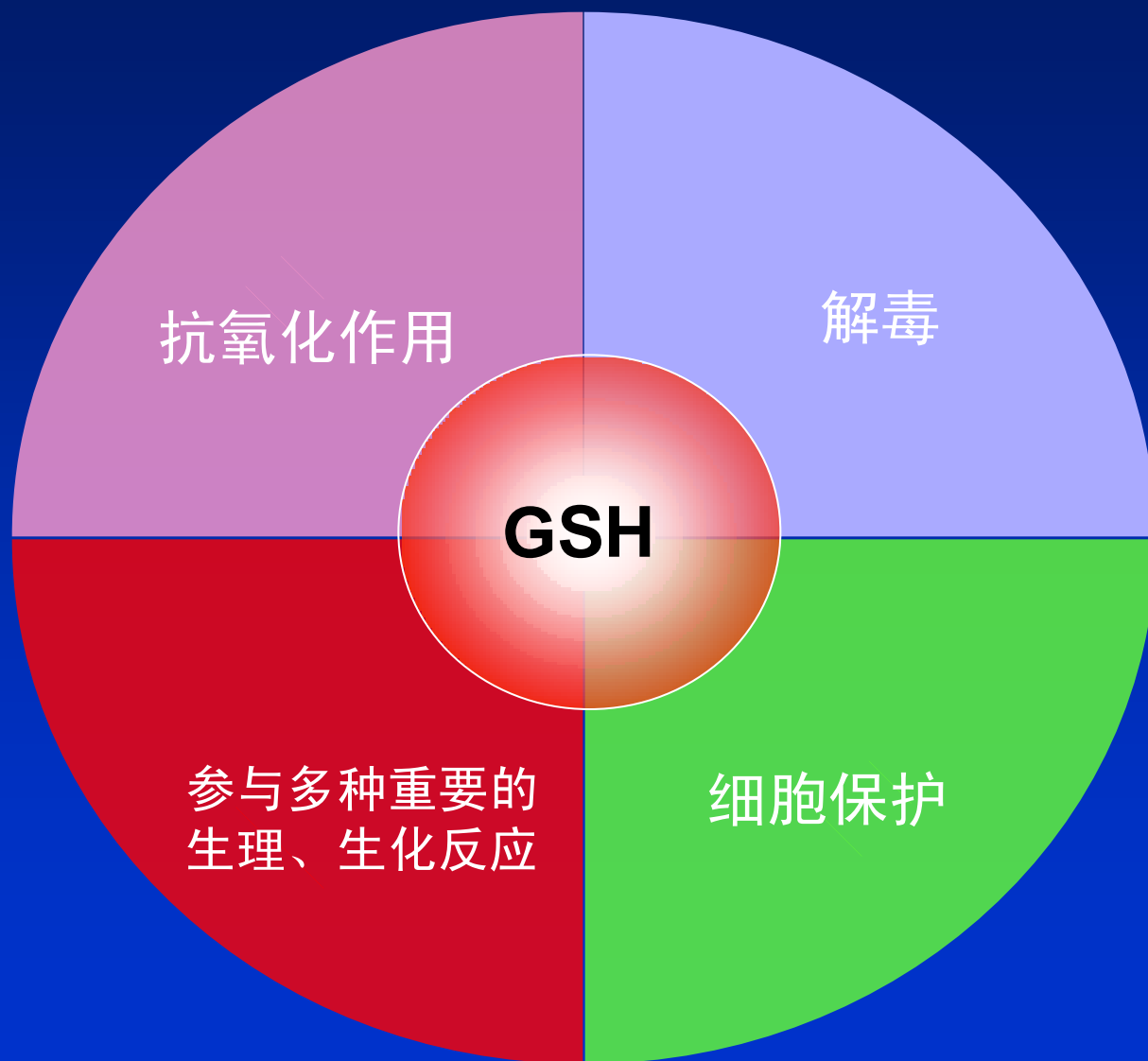
还原性谷胱甘肽的作用机制



还原性谷胱甘肽的作用机制



谷胱甘肽药理作用





GSH在肝脏疾病中的临床应用

酒精性脂肪性肝病 (ALD)

国产还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病疗效观察

张全海 郭树华 胡大荣 张定凤 等

目的 通过多中心随机对照研究, 评价国产四类新药还原型各胱甘肽 (GSH) 针剂对酒精性肝病的疗效和安全性

方法 以意大利 Foscama生化公司生产还原型各胱甘肽 (TAD) 为对照药, 治疗110例酒精性肝病, 疗程2月, 进行疗效观察

病例选择: 均有明确饮酒史五年上, 每日饮酒量超过80~120g。按随机表分组: GSH治疗组, TAD 对照组各55例

用药剂量、途径、疗程 两组相同

主要观察指标. 肝功能 甘油三脂、胆固醇及胃肠道症状

中华肝脏病杂志2000年8月第8卷第4期

GSH在肝脏疾病中的临床应用

国产还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病疗效观察

表2 两组病例治疗前后肝功能改变 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SB($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)
治疗组 治疗前	96.5 \pm 146.0	201.2 \pm 207.8	187.6 \pm 192.0	168.5 \pm 194.6	128.5 \pm 80.6	70.6 \pm 8.1	38.9 \pm 6.9
治疗组 治疗后	18.2 \pm 11.0	37.6 \pm 25.7	42.5 \pm 28.6	71.4 \pm 53.1	80.2 \pm 47.4	72.6 \pm 5.7	40.9 \pm 4.5
对照组 治疗前	96.9 \pm 114.5	225.1 \pm 152.6	230.6 \pm 168.1	240.6 \pm 224.8	154.1 \pm 88.1	69.9 \pm 8.8	38.2 \pm 5.9
对照组 治疗后	24.9 \pm 45.2	32.8 \pm 13.4	41.9 \pm 23.4	82.0 \pm 84.9	80.6 \pm 40.3	67.3 \pm 12.9	39.7 \pm 8.4
t_1	3.97	5.76	5.43	3.67	4.11	1.77	2.01
P_1	0.001	0	0	0.0004	0.001	0.08	0.05
t_2	4.33	9.26	8.24	4.90	5.69	0.47	1.59
P_2	0	0	0	0	0	0.64	0.12
t_3	1.10	0.81	1.17	0.89	0.17	1.79	1.23
P_3	0.28	0.42	0.25	0.38	0.87	0.08	0.22

t_1 、 P_1 表示治疗组治疗前后比较 t 值、 P 值; t_2 、 P_2 表示对照组治疗前后比较 t 值、 P 值; t_3 、 P_3 表示治疗组与对照组治疗后比较 t 值、 P 值。

结论 国产注射用还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病临床症状的改善和肝功能恢复有较好治疗作用



GSH在肝脏疾病中的临床应用

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）

治疗原则是：

- （1）去除病因和诱发因素：
- （2）基础治疗：饮食调节，合理运动和改变不良的生活方式和行为；
- （3）药物治疗 抗炎保肝治疗可以通过修复生物膜、拮抗氧应激



GSH在肝脏疾病中的临床应用

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）

还原型谷胱甘肽作为抗氧化剂已经广泛应用于脂肪肝的治疗

彭铁立等应用还原型谷胱甘肽（阿拓莫兰）治疗脂肪肝50例。治疗后症状体征和肝功能明显改善，总有效率达88%

孙屹峰等应用阿拓莫兰治疗老年糖尿病合并脂肪肝28例，总有效率85.2%，对照组为55.6%。



GSH在肝脏疾病中的临床应用

病毒性肝炎：

急性病毒性肝炎 自限性疾病

治疗上经休息、营养、抗炎保肝治疗，即可痊愈。

慢性肝炎

治疗原则为：

- (1) 抑制病毒复制；
- (2) 调节免疫功能；
- (3) 抗炎保肝；
- (4) 抗纤维化治疗。

肝脏炎症、坏死及其所致的肝纤维化是疾病进展的重要因素，有效抑制肝组织炎症，有可能减少肝细胞破坏和延缓肝纤维化的发展。



GSH在肝脏疾病中的临床应用

病毒性肝炎：

阿拓莫兰临床验证组：

采用单盲研究比较了治疗组和对照组抗炎保肝的疗效

1 0 5例慢性乙型肝炎患者应用阿拓莫兰治疗后，肝功能明显改善，总有效率为 7 9 . 1 % ， 疗效明显优于对照组。



GSH在肝脏疾病中的临床应用

病毒性肝炎：

上海市阿拓莫兰临床协作组

慢性肝病2 4 5例，病种包括慢性病毒性肝炎、活动性肝硬化、脂肪肝、药物性肝炎、酒精性肝炎及甲亢性肝损伤。

结果阿拓莫兰治疗后症状、肝功能改善明显，显效率为 3 8. 3 7 %，有效率为 4 3. 2 7 %。总有效率为8 1. 6 3 %。



GSH在肝脏疾病中的临床应用

重型肝炎治疗

应采取综合措施。包括基础支持疗法和针对重型肝炎发病机制进行多环节治疗 其中阻止 ROS 破坏肝细胞为多环节治疗之一

李开细报道应用GSH治疗重型肝炎26例。 治疗组总胆红素下降。凝血酶原活度增加。均明显优于对照组。但两组病死率差异无显著意义。

高庆娥等用GSH治疗重型肝炎20例。 结果总胆红素、凝血酶原活动度及症状改善均优于对照组。



GSH在肝脏疾病中的临床应用

药物性肝炎及解毒方面的应用

GSH治疗药物性肝病疗效较好

李小惠等将 97例有肝损害的结核病患者分为两组，治疗组 62例，不停用抗结核药。加用 GSH；对照组停用抗结核药，一般保肝治疗。治疗组有效率为 89%。对照组为 65%， $P < 0.01$ 。GSH治疗前后 ALT、AST、TBiL 差值变化显著。

杨秀明等用GSH治疗苯二氮唑类药物中毒68例，结果 GSH治疗组意识障碍恢复时间为 (6.1 ± 2.0) h，而对照组为 (11 ± 8) h。



G S H在肝脏疾病中的临床应用

肝硬化

和水祥等[2 2 1 对 4 4例肝硬化上消化道出血患者 . 在出血前后检测 G S H— P x活性和过氧化脂质 (L P O) 含量. 同时观察 G S H对其的影响.

结果显示: GSH可减轻患者上消化道大出血后体内过量的过氧化脂质的产生. 增强其抗氧化能力. 4 w后患者血中脂质过氧化代谢的主要指标即可恢复. 病情预后也明显好于常规综合治疗组。显示GSH防治肝硬化患者上消化道大出血、肝缺血一再灌注损伤是有益的



G S H在肝脏疾病中的临床应用

GSH的其他抗肝损作用：

芮铭安等 应用**GSH**治疗急性感染性疾病所致肝功能损害 33例，28例作为对照组，结果治疗组肝功能恢复明显优于对照组。认为**GSH**治疗急性感染所致肝损害疗效显著、安全。



G S H在肝脏疾病中的临床应用

GSH的其他抗肝损作用：

茅尧生对 60例创伤后肝损害应用 G S H 治疗，另 68例采用综合护肝治疗作为对照。

结果治疗组肝功能改善率明显高于对照组，总有效率治疗组为 78.3%。对照组为32.4%，差异有统计学意义。认为 G S H可作为创伤后肝损害的首选药物。



G S H在肝脏疾病中的临床应用

GSH的其他抗肝损作用：

张淑英等 用**GSH**治疗化学性肝损害 24例， 26例用甘利欣和大剂量维生素E作为对照。 结果治疗组肝功能恢复时间及症状消失时间均优于对照组。

蔡威等研究发现， **G S H**可明显减轻全胃肠外营养所致肝细胞损害， 可能与其抗氧化、 抗凋亡作用有关。



总结

- 肝细胞损伤是各型肝炎的共同病理基础
- 氧自由基在肝细胞损伤中具有重要作用
- GSH在肝脏疾病中的临床应用广泛



重慶醫科大學
附屬第二醫院

THE SECOND AFFILIATED HOSPITAL
CHONGQING MEDICAL UNIVERSITY

谢谢

