



DNA单核苷酸钠注射液辅助治疗肝损害性肺结核的临床研究

近年来,肺结核发病率在全球出现上升趋势。我国目前活动性肺结核患者约450万人,占全球肺结核患者总数的1/4,每年约有13万人死于结核病。寻找有效的辅助性药物提高抗结核药物疗效、降低抗结核药物副作用是提高肺结核治愈率、改善肺结核患者生活质量的途径之一。我科自2005年1月开展了DNA单核苷酸钠在肺结核治疗中的应用研究,现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 病例选择与分组

入组标准:既往无肝病史,肝炎标志物阴性,诊断肺结核并经过抗结核治疗后出现肝损害的初治肺结核患者,血清丙氨酸转氨酶(ALT) >40 U/L, 门冬氨酸转氨酶(AST) >40 U/L。抗结核治疗方案为2RHZS/4RH或2RHZE/4RH方案。按照以上标准入组患者共80例,采用随机数字表法将入组患者分成两组:治疗组和对照组各40例,两组患者性别、年龄、肝功能等临床资料无显著性差异($P>0.05$, 表1),具有可比性。

表 1 两组患者临床资料比较

**Tab.1 Comparison of clinical characteristics
between the two groups**

	Therapeutic group	Control group
Cases	40	40
Gender(male/female)	24/16	27/13
Age(year)	38.0 \pm 7.9	35.9 \pm 9.7
ALT (U/L)	134 \pm 42	147 \pm 38
AST (U/L)	108 \pm 29	101 \pm 31
ALP (U/L)	188 \pm 48	176 \pm 51
TBIL (μ mol/L)	21.3 \pm 7.1	20.5 \pm 6.5
ALB (g/L)	37.0 \pm 6.9	36.8 \pm 7.2
A/G	1.2 \pm 0.2	1.2 \pm 0.3

1.2 治疗方案

对照组:强力宁80 ml加入250 ml的5%葡萄糖注射液中静脉点滴,1次/d;肝泰乐口服,0.2 g,2次/d;维生素C静脉点滴,3.0 g,1次/d。连用两周。

治疗组:在上述治疗基础上,加用DNA单核苷酸钠注射液(北京赛生药业有限公司,准字H11022106)150 mg,加入到250 ml的5%葡萄糖注射液中,缓慢静脉点滴(2 ml/min),1次/d,30 d为一疗程。

1.3 观察指标

于治疗前及治疗后第2、4周分别测患者肝功能，包括ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)、血清总胆红素(TBIL)、血清白蛋白(ALB)和A/G等，比较两组治疗后肝功能指标变化的差异；于治疗前及治疗后第4周分别测患者外周血IgG、IgA、IgM水平、外周血T淋巴细胞比例(CD3⁺)和CD8⁺ T淋巴细胞亚群的比例，比较患者治疗前后体液免疫功能和细胞免疫功能变化；治疗过程中观察药物不良反应。

1.4 统计学处理

数据处理采用SPSS11.0统计软件进行，组间比较采用独立样本t检验。

2 结果

2.1 肝功能变化

治疗后2和4周时，治疗组ALT、AST、ALP明显低于对照组，治疗后4周时，治疗组TBIL亦明显低于对照组，ALB和A/G两组间无显著差异，见表2。

表 2 治疗前后两组肝功能指标比较
Tab.2 Comparison of hepatic function between the two groups

Group	Pre-therapy	Post-treatment	
		2 weeks	4 weeks
Therapeutic			
ALT(U/L)	134±42	53±23*	31±15*
AST (U/L)	108±29	43±14*	30±12*
ALP (U/L)	188±48	103±30*	85±21*
TBIL (μmol/L)	21.3±7.1	16±5.2	13±3.9*
ALB (g/L)	37.0±6.9	39.6±3.8	41.2±2.9
A/G	1.2±0.2	1.4±0.4	1.5±0.4
Control			
ALT(U/L)	147±38	62±29	37±13
AST (U/L)	101±31	50±16	37±14
ALP (U/L)	176±51	115±34	95±25
TBIL (μmol/L)	20.5±6.5	16±4.8	15±3.7
ALB (g/L)	36.8±7.2	39.3±2.9	40.9±2.1
A/G	1.2±0.3	1.5±0.5	1.6±0.3

*P<0.05 vs control group

2.2 体液免疫指标变化

治疗组治疗后第4周外周血IgG、IgA、IgM水平明显高于治疗前，而对照组治疗前后IgG、IgA、IgM水平变化无显著性差异，见表3。

表 3 两组体液免疫指标变化比较

Tab.3 Comparison of humoral immunity between the two groups (Mean±SD, mg/L)

Group		IgG	IgA	IgM
Therapeutic	Pre-therapy	10.22±1.78	1.68±0.57	1.58±0.39
	Post-treatment	13.37±2.78*	2.11±0.56*	2.19±0.43*
Control	Pre-therapy	10.17±1.99	1.75±0.24	1.50±0.34
	Post-treatment	10.23±1.38	1.86±0.45	1.61±0.39

*P<0.05 vs pre-treatment

2.3 细胞免疫指标变化

治疗组治疗后第4周外周血T淋巴细胞比例(CD3⁺)和CD8⁺ T淋巴细胞亚群的比例明显高于治疗前, 而对照组治疗前后变化无显著性差异, 见表4。

表 4 两组细胞免疫指标变化比较

Tab.4 Comparison of cell-mediated immunity between the two groups (Mean±SD, %)

Group		CD3 ⁺	CD8 ⁺
Therapeutic	Pre-therapy	60.23±4.78	31.23±3.44
	Post-treatment	67.37±3.08*	37.50±4.33*
Control	Pre-therapy	61.43±3.58	30.73±3.76
	Post-treatment	62.01±2.98	31.03±3.14

*P<0.05 vs pre-treatment

2.4 药物不良反应

治疗组中, 两例患者在静脉点滴DNA单核苷酸钠过程中出现头晕、血压偏低, 减慢滴速后, 症状逐渐缓解, 余无不良反应, 无因不良反应未能按计划完成治疗患者。

3 讨论

肺结核是一种慢性传染病, 实践证明, 合理的抗结核药物疗法是彻底治愈肺结核最重要的方法。抗结核药物治疗的基本原则是早期、适量、联用、规律和全程, 如果中途换药或停药则对彻底治疗肺结核非常不利, 容易产生耐药菌, 为今后复发埋下隐患[1]。目前常用的抗结核药物主要有利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、链霉素、乙胺丁醇等, 这些药物的主要副作用之一是对肝功能有一定损害, 联合应用时对肝细胞功能的损害更大, 严重者甚至出现急性肝坏死, 危及生命[2]。肝穿刺活检证明药物性肝损时可造成肝细胞脂肪变性、肝细胞坏死、胆汁淤滞等多种病理改变[3]。寻找有效的改善肝功能、减轻抗结核药物副作用的辅助性治疗药物, 从而保证抗结核治疗方案的规律、全程完成, 对于提高肺结核治愈率具有重要意义。DNA单核苷酸钠注射液是以生物技术提取的脱氧核糖核酸为原料, 经多种生物酶的作用而形成的, 富含腺嘌呤核苷酸、鸟嘌呤核苷酸、胞嘧啶核苷酸、胸腺嘧啶核苷酸等4种核苷酸成分, 参与体内核酸代谢过程, 对肝脏、心脏、血液系统、免疫系统等多器官、系统具有广泛的药理作用。对于肝脏而言, DNA单核苷酸钠注射液的主要作用有[4]: (1) 提高细胞酶活性和生物电活性, 维持肝细胞膜稳定性, 促进体内半胱氨酸、谷胱甘肽、辅酶A等重要物质的合成, 提高肝脏的解毒功能, 促进肝功能恢复; (2) 促进肝细胞DNA的合成和有丝分裂, 提高肝细胞再生能力, 提供代谢支持, 维持肝内环境相当稳定, 避免肝功能衰竭; (3) 直接补充核苷酸, 调动机体通过“补救合成途径”合成核苷酸, 减轻受损肝脏负担, 有利于恢复肝脏功能。DNA单核苷酸钠注射液对肝脏的这些药理作用, 使得其在

肝炎的治疗中得到广泛应用[5]，[6]。本研究将DNA单核苷酸钠注射液联合其他保肝药物一起用于治疗抗结核药物引起的肝损害中，取得较好疗效。应用DNA单核苷酸钠注射液的治疗组患者肝功能改善程度和速度均较优于对照组，显示了DNA单核苷酸钠注射液在改善和提高受损肝功能方面的优势。

此外，DNA单核苷酸钠注射液还具有调节机体免疫力的作用。核酸是维持正常细胞免疫所必需的营养物质，由于免疫系统没有“从头合成途径”合成核苷酸的能力，补充外源性核苷酸可有效地促进机体维持正常免疫功能。DNA单核苷酸钠注射液具有调节外周淋巴细胞功能，促进淋巴细胞分泌白介素-2和 α -干扰素；促进自然杀伤细胞的细胞杀伤活性，调节T细胞功能；增强单核细胞的趋化及吞噬作用等[7]。因此，DNA单核苷酸钠注射液在抗肿瘤和抗感染治疗中也发挥重要作用[8]。肺结核的发病及转阴与机体免疫功能状态密切相关，多数肺结核患者在发病和治疗过程中伴有不同程度的免疫功能低下，提高患者免疫功能对于彻底清除结核菌、减少耐药菌产生和残留、提高治愈率、降低复发率都具有重要意义。本研究中治疗组患者在应用DNA单核苷酸钠注射液治疗4周后复查外周血IgG、IgA、IgM水平、外周血T淋巴细胞比例(CD3⁺)和CD8⁺ T淋巴细胞亚群的比例，结果显示，治疗后体液免疫和细胞免疫指标均明显高于治疗前，而对照组治疗前后免疫指标变化不大，证实了DNA单核苷酸钠注射液在调节机体免疫功能方面的作用。

本研究结论提示，DNA单核苷酸钠注射液在抗结核治疗中可以通过多种药理作用发挥重要的辅助治疗作用，耐受性好，无严重不良反应，值得在临床中推广应用。

(责任编辑：黄开颜)

参考文献：

- [1]卢启彬. 肺结核化疗失败原因(附118例临床分析)[J]. 广州医药, 2005, 36(4): 69-70.
- [2]蔡雄茂, 姚思敏. 抗结核药物致急性肝功能衰竭死亡11例临床分析[J]. 中国防痨杂志, 2003, 25(3): 140-2.
- [3]严碧涯, 端木宏谨. 结核病学[M]. 北京: 北京出版社, 2003: 1163-4.
- [4]Yamaguchi T, Takada Y, Shimahara Y, et al. A mixture of nucleosides and a nucleotide alters hepatic energy metabolism 24 hours after hepatectomy in rabbits[J]. J Nutr, 1992, 122(2): 340-4.
- [5]许爱民, 龙英, 姜升. 脱氧核苷酸钠在急性乙肝的治疗价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(2): 81-2.
- [6]姜波, 黄晶. α -干扰素联合脱氧核苷酸钠注射液治疗慢性乙型肝炎20例疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, 7(4): 233-4.
- [7]Yamauchi K, Adjei AA, Ameho CK, et al. A nucleoside-nucleotide mixture and its components increase lymphoproliferative and delayed hypersensitivity responses in mice[J]. J Nutr, 1996, 126(6): 1571-7.
- [8]张月圆, 张耀华. DNA单核苷酸钠对中晚期恶性肿瘤化疗中骨髓疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2003, 24(5): 521-2.