

异甘草酸镁治疗失代偿期肝硬化的安全性研究

王柏芳¹, 王颖², 王炳元¹, 温博¹, 高君¹ (1.中国医科大学附属第一医院 老年消化科, 沈阳 110001; 2.中国医科大学附属第一医院 消化内科, 沈阳 110001)

摘要: 目的 探讨失代偿期肝硬化(DLC)患者应用异甘草酸镁(MIG)注射液保肝治疗的安全性。方法 回顾性总结单用MIG或合用其他保肝药物(限2种以内)治疗2周以上、血清离子和血压测定完整的118例DLC患者, 男性81例, 女性37例, 年龄14~84岁, 平均年龄(54.6 ± 12.7)岁。其中病毒性肝炎相关肝硬化(VRC)52例, 酒精性肝硬化(AC)35例, 自身免疫相关肝硬化(ARC)31例。分析治疗1、2周患者血清离子和收缩压(SBP)、舒张压(DBP)的变化。结果 DLC患者治疗1周血清K离子($P = 0.015$)和Ca离子($P = 0.016$)均较治疗前增加; 其余指标比较, 差异均无统计学意义; VRC和AC患者无论是治疗1周还是2周后, 所有血清离子改变均无统计学意义; ARC患者治疗1周后, K离子比治疗前在正常范围内略有增加($P = 0.043$)外, 其他指标变化均无统计学意义。DLC和VRC患者治疗1周后, SBP均降低($P = 0.007, 0.027$), DBP无变化; 其他两组SBP或DBP均无明显变化。结论 无论MIG单用或合用其他保肝药物治疗两周, 均没有发现DLC患者水钠潴留和血压升高, 短期应用是安全的。

关键词: 肝硬化; 失代偿期; 异甘草酸镁; 安全性

Safety research of magnesium isoglycyrrhizinate treatment on patients with decompensated liver cirrhosis

WANG Bai-fang¹, WANG Ying², WANG Bing-yuan¹, WEN Bo¹, GAO Jun¹ (1. Department of Gerontological Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: Objective To investigate the safety of MIG in anti-inflammatory and hepatoprotective therapy of patients with decompensated liver cirrhosis (DLC). **Methods** There are 118 cases with decompensated cirrhosis treated with magnesium isoglycyrrhizinate (80 mg/day) (MIG) alone or combined with other one or two kinds of hepatoprotective drugs treatment above two weeks retrospectively. The blood ions and blood pressure were measured completely, and the male patients were 81 cases and female patients were 37 cases, while the average age was (54.6 ± 12.7) (14-84) years old. Among total of 118 patients, there were 52 cases of virus-related cirrhosis (VRC), 35 cases of alcoholic cirrhosis (AC) and 31 cases of autoimmune-related cirrhosis (ARC). The difference of serum ions and systolic blood pressure (SBP), as well as diastolic blood pressure (DBP) at the first and second week were tested and analysed. **Results** To patients on DLC, there was a significant increase in the normal range about blood potassium ($P = 0.015$) and calcium ($P = 0.016$) respectively than that before the therapy, while no increase showed on the other parameters. All the patients on VRC and AC had no meaningful change in serum ions no matter they got on therapy after one week or two. Slight increase showed on blood potassium ($P = 0.043$) of patients with ARC in the normal range after a week's therapy, while no difference reflected on other parameters significantly. DLC and VRC patients had meaningful reduction on SBP ($P = 0.007, 0.027$) after they went on MIG therapy after one week, while no

difference on DBP and no significant changes reflected on the other two groups. **Conclusions** Whether MIG alone or in combination with the other anti-inflammatory medications about two weeks, observers didn't find water-sodium retention and blood pressure elevation on the patients with DLC, therefore, short-term treatment of MIG ensures safety.

Key words: Liver cirrhosis; Decompensated; Magnesium isoglycyrrhizinate; Safty

从最早的甘草甜素到以甘草酸二胺为代表的第三代甘草酸制剂均有较强的抗感染保肝、降低ALT、AST以及血清胆红素水平的作用,还有明显的抗氧化、抗纤维化和阻止细胞凋亡等作用,但水钠潴留的不良反应也一直困扰着临床应用^[1]。异甘草酸镁(magnesium isoglycyrrhizinate, MIG)是第四代甘草酸制剂,为18- α 异构体甘草酸,对各种肝脏疾病无论是单用或联合其他抗感染保肝药物,均显示良好的疗效和安全性^[2,3],但MIG临床应用于失代偿期肝硬化(decompensated liver cirrhosis, DLC)过程中对患者血清离子和(或)血压的影响尚未见研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2010年4月至2013年10月本院消化科收治的单用MIG或合用其他保肝药物(限2种以内)治疗2周以上且血清离子和血压测定完整的DLC患者118例,包括男性81例,女性37例,年龄14~84岁,平均年龄(54.6 \pm 12.7)岁。118例患者中,病毒性肝炎相关肝硬化(virus-related cirrhosis, VRC)者52例(慢性乙型肝炎肝硬化者43例、慢性丙型肝炎肝硬化者9例),酒精性肝硬化(alcoholic cirrhosis, AC)者35例,自身免疫相关肝硬化(autoimmune-related cirrhosis, ARC)者31例(原发性胆汁淤积性肝硬化者24例、自身免疫性肝炎肝硬化者7例)。诊断分别参考《中国慢性乙型肝炎防治指南》^[4]、《丙型肝炎防治指南》^[5]、《酒精性肝病诊疗指南》^[6]、Hennes等^[7]提出的自身免疫性肝炎简化诊断标准,2009年欧洲肝病学会临床实践指南胆汁淤积性肝病治疗中心原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)诊断指导建议^[8]。所有患者均排除心脏病、肾脏病和高血压病史。

1.2 方法 针对病因和加强支持的治疗基础上,均给

予MIG单独应用或与其他抗感染保肝药物联合应用保肝降酶。MIG 150 mg + 5%葡萄糖注射液250 ml, 1次/日,静脉输注。合并用药包括复方二氯醋酸二异丙胺80 mg或多烯磷脂酰胆碱464 mg或门冬氨酸鸟氨酸15 g或丁二磺酸腺苷蛋氨酸1.0 g或还原型谷胱甘肽1.8 g静脉输注,1次/日,疗程至少2周,最多联合2种保肝药物。

1.3 观察指标 记录入组患者治疗前及治疗1、2周的血清Na、K、Cl、HCO₃、Ca、Mg、P离子及收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。

1.4 统计学处理 应用SPSS 13.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者MIG治疗前及治疗1、2周血清离子的变化 118例DLC患者治疗1周后,血清K离子($P = 0.015$)和Ca离子($P = 0.016$)较治疗前在正常范围内均升高,差异均有统计学意义,见表1。

2.2 VRC患者治疗前及治疗1、2周后患者血清离子的变化 52例VRC患者治疗1、2周血清Na、K、Cl、HCO₃、Ca、Mg、P离子分别与治疗前比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表2。

2.3 AC患者治疗前及治疗1、2周时患者血清离子的变化 35例AC患者治疗1、2周血清Na、K、Cl、HCO₃、Ca、Mg、P离子分别与治疗前比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表3。

2.4 ARC患者治疗前及治疗1、2周时患者血清离子的变化 31例ARC患者治疗1周血清K离子较治疗前在正常范围内略有增加($P = 0.043$),差异有统计学意义,见表4。

2.5 入组患者治疗前与治疗1、2周血压的变化 病因为DLC和VRC患者治疗1周的血压均低于治疗前,差异均有统计学意义($P = 0.007$ 、 0.027),见表5。

表 1 118例DLC患者治疗前与治疗1、2周时血清离子的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

血清离子	治疗前	治疗1周			治疗2周		
		血清离子	t^a	P^a	血清离子	t^b	P^b
Na	138.66 ± 4.30	138.53 ± 3.77	- 0.015	0.988	137.84 ± 4.00	0.784	0.437
K	3.91 ± 0.45	4.06 ± 0.49	- 2.476	0.015	4.01 ± 0.56	- 1.881	0.066
Cl	105.30 ± 5.20	105.32 ± 5.12	- 0.562	0.576	104.52 ± 5.51	1.177	0.245
HCO ₃	24.82 ± 3.19	24.83 ± 3.73	1.001	0.320	24.85 ± 3.40	- 0.411	0.683
Ca	2.00 ± 0.13	2.03 ± 0.15	- 2.480	0.016	2.03 ± 0.13	- 2.322	0.881
Mg	0.79 ± 0.10	0.78 ± 0.12	0.506	0.615	0.79 ± 0.11	0.521	0.605
P	1.09 ± 0.22	1.08 ± 0.25	- 1.404	0.165	1.07 ± 0.25	0.801	0.428

注: DLC: 失代偿期肝硬化; ^a与治疗前比较; ^b与治疗1周比较表 2 52例VRC患者治疗前与治疗1、2周时血清离子的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

血清离子	治疗前	治疗1周			治疗2周		
		血清离子	t^a	P^a	血清离子	t^b	P^b
Na	137.93 ± 3.76	137.95 ± 3.66	- 0.846	0.403	136.81 ± 4.48	- 1.221	0.237
K	3.99 ± 0.37	4.08 ± 0.56	- 1.013	0.318	4.03 ± 0.63	- 0.781	0.445
Cl	105.71 ± 4.73	105.43 ± 5.00	- 0.833	0.411	104.01 ± 5.46	1.695	0.106
HCO ₃	24.75 ± 3.03	24.71 ± 3.75	0.940	0.354	25.43 ± 3.36	- 0.187	0.854
Ca	2.00 ± 0.13	2.02 ± 0.14	- 0.713	0.482	2.01 ± 0.11	- 0.613	0.551
Mg	0.79 ± 0.10	0.80 ± 0.10	- 1.778	0.087	0.80 ± 0.11	- 0.837	0.418
P	1.05 ± 0.23	1.00 ± 0.23	- 0.183	0.856	1.05 ± 0.22	0.340	0.739

注: VRC: 病毒性肝炎相关肝硬化; ^a与治疗前比较; ^b与治疗1周比较表 3 35例AC患者治疗前与治疗1、2周时血清离子的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

血清离子	治疗前	治疗1周			治疗2周		
		血清离子	t^a	P^a	血清离子	t^b	P^b
Na	139.03 ± 5.40	138.27 ± 4.31	0.706	0.488	138.37 ± 2.82	0.312	0.760
K	3.90 ± 0.51	4.06 ± 0.43	- 0.981	0.338	3.98 ± 0.50	- 1.087	0.297
Cl	104.32 ± 6.77	103.91 ± 7.09	0.131	0.897	103.97 ± 7.19	0.416	0.684
HCO ₃	25.36 ± 4.04	25.21 ± 4.88	0.439	0.665	25.19 ± 3.60	- 1.162	0.266
Ca	2.00 ± 0.13	2.03 ± 0.17	- 1.674	0.110	2.04 ± 0.13	- 2.618	0.328
Mg	0.79 ± 0.11	0.75 ± 0.13	1.170	0.257	0.74 ± 0.91	1.087	0.305
P	1.14 ± 0.25	1.15 ± 0.24	- 1.188	0.249	1.08 ± 0.24	0.985	0.350

注: AC: 酒精性肝硬化; ^a治疗1周与治疗前比较; ^b治疗2周与治疗1周比较表 4 31例ARC患者治疗前与治疗1、2周时血清离子的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

血清离子	治疗前	治疗1周			治疗2周		
		血清离子	t^a	P^a	血清离子	t^b	P^b
Na	139.72 ± 3.60	139.71 ± 3.62	- 0.529	0.605	138.46 ± 4.67	- 0.386	0.706
K	3.76 ± 0.41	4.04 ± 0.54	- 2.216	0.043	4.00 ± 0.58	- 1.532	0.549
Cl	106.00 ± 3.43	105.83 ± 2.80	- 0.395	0.699	104.84 ± 4.22	- 0.451	0.660
HCO ₃	24.44 ± 2.79	24.73 ± 2.22	0.390	0.703	23.86 ± 3.47	0.659	0.523
Ca	2.02 ± 0.15	2.07 ± 0.15	- 1.715	0.112	2.07 ± 0.12	- 1.282	0.226
Mg	0.79 ± 0.10	0.76 ± 0.14	0.845	0.414	0.81 ± 0.13	0.095	0.926
P	1.12 ± 0.17	1.15 ± 0.29	- 0.993	0.340	1.09 ± 0.32	- 0.167	0.871

注: ARC: 自身免疫相关肝硬化; ^a与治疗前比较; ^b与治疗1周比较

表 5 118例失代偿期肝硬化患者治疗前与治疗1、2周时血压变化的比较 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

病因	血压	治疗前	治疗1周			治疗2周		
			血压	t^a	P^a	血压	t^b	P^b
DLC	SBP	121.09 ± 17.19	118.49 ± 13.92	2.770	0.007	118.92 ± 10.97	2.855	0.707
	DBP	72.14 ± 10.75	71.18 ± 8.69	1.134	0.259	72.32 ± 8.31	1.638	0.110
VRC	SBP	120.06 ± 19.21	116.94 ± 14.38	2.282	0.027	115.40 ± 12.82	1.968	0.069
	DBP	72.06 ± 12.12	70.24 ± 8.97	1.542	0.129	69.33 ± 9.04	2.975	0.411
AC	SBP	120.06 ± 14.17	117.90 ± 13.19	1.241	0.224	120.73 ± 8.34	1.519	0.116
	DBP	73.19 ± 8.83	71.74 ± 9.06	0.921	0.365	75.00 ± 4.88	-0.403	0.696
ARC	SBP	122.08 ± 14.55	120.96 ± 11.51	0.728	0.473	120.57 ± 7.23	0.000	1.000
	DBP	69.64 ± 9.21	71.48 ± 7.28	-1.358	0.187	71.43 ± 6.16	-0.759	0.476

注: DLC: 失代偿期肝硬化; VRC: 病毒性肝炎相关肝硬化; AC: 酒精性肝硬化; ARC: 自身免疫相关肝硬化; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压。^a与治疗前比较; ^b与治疗1周比较

3 讨论

甘草酸的主要成分为甘草次酸 (glycyrrhetic acid, GA), 可作为配体与皮质激素受体结合呈现出糖皮质激素和盐皮质激素样作用, 盐皮质激素样作用就有可能出现伪醛固酮样作用 (pseudo-aldosterone-like effects) [1,9], 表现为浮肿、低钾血症、水钠潴留和高血压等。由于DLC患者临床上已经存在明显的水钠潴留, 故甘草酸制剂的临床应用增加了处方的顾虑。

实际上伪醛固酮症主要与甘草酸中的立体异构体及靶器官的分布不同有关[10,11]。甘草酸由一分子甘草苦质酸和二分子葡萄糖醛酸组成[12], 以18- α 和18- β 两种立体异构体的形式存在。两种异构体静注后均能在大鼠体内迅速分布, 但18- α 在肝脏的浓度显著高于18- β , 且能很快转化成作用更强的GA, 而在其他脏器组织中的浓度却明显低于或相近于18- β , 尤其是在肾脏中的浓度较低。由于肾脏是GA产生水钠潴留不良反应的主要靶器官, 18- α 的水钠潴留不良反应发生率明显低于18- β , 18- β 在体内代谢较慢, 更有蓄积的可能[11]。MIG 是第四代甘草酸制剂[13], 其有效成分是一种高纯度单一18- α 异构体甘草酸[14], 故其保肝作用强于18- β , 伪醛固酮症也少于或轻于18- β 。

在一些基础和临床安全性研究[3,15]的基础上, 本研究回顾性分析了DLC患者应用MIG后伪醛固酮症的发生情况。结果可见, 无论是何种病因所致的肝硬化, MIG应用两周过程中, 既未发生水钠潴

留, 亦无明显的血压升高。相反, 部分患者出现了血钾的轻度升高及血压的轻度下降。血钾的升高可能与保钾利尿剂的应用有关, 血压降低可能是因为肝硬化患者处于外周动脉扩张引起的一种高动力循环、低血压状态[16]。

综上所述提示18- α 为主的MIG治疗两周没有发现DLC患者水钠潴留和血压升高, 短期应用是安全的。但本研究样本量较少, 仍有一定的局限性, 需进一步扩大样本量加以证实。

参考文献

[1] 刘然. 甘草及甘草酸制剂引起的假性醛固酮增多症及防治[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11: 416-419.

[2] 王柏芳, 王颖, 王炳元, 等. 异甘草酸镁对慢性肝病实验室指标改善的价值[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15: 235-237.

[3] 茅益民, 曾民德, 陈勇, 等. 异甘草酸镁治疗ALT 升高的慢性肝病的多中心、随机、双盲、多剂量、阳性药物平行对照临床研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17: 847-851.

[4] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.

[5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12: 194-198.

[6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2: 49-53.

[7] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2008, 48: 169-176.

[8] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol, 2009, 51: 237-267.

[9] 张耀武. 恩替卡韦联合复方甘草酸苷治疗代偿期活动性乙型肝炎肝硬化患者的临床研究[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2013, 5: 37-41.

[10] Zhao MX, Ji LN, Mao ZW. β -Cyclodextrin/glycyrrhizic acid

- functionalised quantum dots selectively enter hepatic cells and induce apoptosis[J]. Chemistry, 2012, 18: 1650-1658.
- [11] Xu R, Xiao Q, Cao Y, et al. Comparison of the exposure of glycyrrhizin and its metabolites and the pseudoaldosteronism after intravenous administration of alpha- and beta-glycyrrhizin in rat[J]. Drug Res (Stuttg), 2013, 63: 620-624.
- [12] 蔡丽秋, 吴永良, 张静华. 两种甘草酸制剂治疗慢性乙型肝炎疗效比较[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 4: 160-161.
- [13] 皇甫竞坤, 闫杰, 赵红, 等. 异甘草酸镁对乙型肝炎肝硬化合并腹水患者水钠潴留及相关安全性的影响[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 10: 4200-4204.
- [14] 王崇慧, 郑三菊, 占国清. 异甘草酸镁与复方甘草酸苷治疗慢性肝炎的疗效比较[J]. 临床消化病杂志, 2013, 4: 203-205.
- [15] 陈尉华, 陆伦根, 曾民德, 等. 异甘草酸镁对大鼠肝星状细胞增殖和氧应激的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14: 426-430.
- [16] 孙福荣, 王炳元. 肝硬化性心脏病[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2009, 18: 287-290.

收稿日期: 2013-12-06

· 消息 ·

医学论文写作中的注意事项

论文的写作前言主要概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据等。有些研究还说明该研究开始的具体时间。前言必须开门见山、简要、清楚、切忌套话、空话、牵涉面过宽、详述历史过程或复习文献过多等。不要涉及本研究中的数据或结论。不要与摘要雷同。未经检索, 前言中不可写“国内外未曾报道”等字样, 也不可自我评价达到“XX水平”或“填补XX空白”等。前言通常不需要标题。论著文稿的前言一般不超过250字; 比较短的论文可以只用小段文字起前言作用。

方法主要介绍对象(人或实验动物, 包括对照组)的选择及其基本情况, 以及研究所采用的方法及观察指标。常用标题有“材料与方法”、“对象与方法”、“资料与方法”等。

临床研究需交代病例和对照者的来源、选择标准及研究对象的年龄、性别和其他重要特征等, 并应注明参与研究者是否知情同意。临床随机对照组研究应交代干预方法的设计(随机方法)和所采用的盲法。实验研究需注明动物的名称、种系、等级、数量、来源、性别、年龄、体重、饲养条件和健康状况等。

个人创造的方法应详细说明“方法”的细节, 以备他人重复。改进的方法详述改进之处, 并以引用文献的方式给出原方法出处。原封不动使用他人方法, 应以引用文献的方式给出方法的出处, 无需展开描述。

药品、试剂应使用化学名, 并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位和生产时间。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围。无须描述其工作原理。

统计学处理项应说明统计分析方法及其选择依据。

结果的叙述应客观真实、简洁明了、重点突出、层次分明、合乎逻辑, 不应与讨论内容混淆。若文稿设有图表, 则正文不需重述其全数据, 只需摘述其主要发现或数据。若使用文字描述, 内容冗长繁锁不易读懂, 则应改用图或表来表达数据, 以收到一目了然的效果。应认真核对正文和图表的数据, 达到准确、统一。统计学分析应交代统计方法、统计值, 仅有 P 值不能体现重要的定量信息。

讨论应着重讨论研究中的新发现及从中得出的结论, 包括发现的意义及其限度, 以及对进一步研究的启示。若不能导出结论, 也可以进行必要的讨论, 提示建议、设想、改进的意见或待解决的问题。应将研究结果与其他有关的研究相联系, 并将本研究的结论与目的相关联。不必重述已在前言和结果部分详述过的数据或资料。不要过多罗列文献。避免做不成熟的主观推断。讨论中一般不应设置图或表。

本刊编辑部