

# 异甘草酸镁治疗重型肝炎的临床安全性

田翠峰, 温祺(呼和浩特市第二医院 肝病治疗中心, 呼和浩特 010031)

**摘要:** 目的 探讨异甘草酸镁(magnesium isoglycyrrhizinate, MIG)治疗重型肝炎(severe hepatitis, SH)的安全性。方法 对应用MIG的87例SH患者, 回顾性分析了血压、钠水潴留, 以及血清生化学( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、PT)指标变化。结果  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 的治疗前与治疗后比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); PT于第3周、第4周与治疗前比较, 其差异具有显著统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 MIG治疗各种病因所致的SH较为安全。

**关键词:** 异甘草酸镁; 重型肝炎; 安全性

## Safety of magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of severe hepatitis

TIAN Cui-feng, WEN Qi (Department of Liver Diseases, The Second Hospital of Hohhot, Hohhot 010031, China)

**Abstract: Objective** To investigate the safety of magnesium isoglycyrrhizinate (MIG) in treatment of severe hepatitis (SH). **Methods** The index changes of blood pressure, sodium and water retention, and serum biochemistry ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , PT) of 87 SH patients treated with MIG were retrospectively analyzed respectively. **Results** There were no statistical differences in  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Cl}^-$  before and after treatment ( $P > 0.05$ ); in the 3rd and 4th week, there was significant difference in PT compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** MIG was safe in treatment of SH patients caused by varieties of causes.

**Key words:** Magnesium isoglycyrrhizinate; Severe hepatitis; Security

重型肝炎(severe hepatitis, SH)是多种病因引起的一种严重疾病, 临床以病情危重、进展迅速、病死率高为特征。异甘草酸镁(magnesium isoglycyrrhizinate, MIG)是新一代甘草酸制剂, 具有抗炎、保护细胞膜和改善肝功能的作用, 广泛应用于治疗各种病因引起的肝功能损害, 显示出良好的安全性<sup>[1-3]</sup>, 但甘草酸制剂易引起伪醛固酮样反应, 甚至可导致凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长<sup>[4,5]</sup>。为进一步探讨MIG治疗SH的安全性, 现将应用MIG的87例SH患者疗效分析如下。

## 1 资料与方法

**1.1 入选条件** ①SH临床诊断符合中华医学会肝病学会修订的相关诊断标准<sup>[6]</sup>; ②资料完整, MIG治疗时间 $\geq 4$ 周; ③保肝药物限于还原型谷胱甘肽和MIG二种, 未应用其他保肝药物; ④治疗前2周未使用利尿剂者, 治疗期间未使用影响电解质药物和抗凝药物者。⑤无电解质紊乱, 并排除水钠潴留(腹水、下肢水肿、心功能衰竭), 肾病和高血压

病患者。

**1.2 一般资料** 回顾性分析2011年3月至2014年8月呼和浩特市第二医院收治的满足上述入选条件的87例SH患者。男56例、女31例, 年龄27~71岁, 平均年龄( $43.1 \pm 14.8$ )岁。病因方面, 87例患者, HBV感染者61例、HCV感染者3例、酒精性肝炎者11例, 自身免疫性肝炎者7例、药物性肝炎者5例。临床分型: 急性肝炎者9例, 亚急性肝炎者18例, 慢加急性肝炎者14例, 慢性肝炎者46例。

**1.3 治疗用药** 87例SH患者, 在对因、对症、支持治疗的基础上, 给予还原型谷胱甘肽(上海复旦复华药业有限公司生产, 国药准字: H20052398)

1.2 g/d, MIG(正大天晴药业集团股份有限公司生产, 国药准字: H20051942) 150 mg/d, 静脉输注, 疗程4周。

**1.4 观察指标** 每日监测血压和水钠潴留情况, 记录患者治疗前及治疗后每周的血清生物化学指标( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、PT)。

**1.5 统计学处理** 观察数据输入SPSS 13.0软件包, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采

用 $t$ 检验,认为 $P < 0.05$ 有统计学差异。

## 2 结果

2.1 应用MIG治疗前后电解质和PT的变化 观察结束时,患者血清 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 的治疗前与治疗前后比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ );PT于治疗第3周、第4周与治疗前比较,差异具有显著统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

2.2 应用MIG治疗前后血压和下肢水肿的变化 治疗期间,每日清晨检测血压,87例患者均未出现血压升高或波动。治疗结束,5例出现轻度的下肢水肿,占5.7%,给予对症治疗,患者水肿消失,未影响临床治疗。

2.3 应用MIG治疗前后血钾的变化 87例患者,治疗期间出现血钾降低4例,占4.6%,其中血清 $\text{K}^+$  3.2 mmol/L者2例,3.3 mmol/L者和3.4 mmol/L者各1例,给予氯化钾缓释片,1周后复查患者血清 $\text{K}^+$ 均恢复正常,此间未中断MIG的临床治疗。

2.4 应用MIG治疗前后PT的变化 87例患者治疗期间出现PT延长者13例,均伴有黄疸加重,其中合并肺部感染者7例,上消化道出血者5例,肝性脑病者1例,未出现病情改善而PT延长的病例。

## 3 讨论

SH是肝病临床常见病,尽管其病因复杂,但发病机制相近,即在各种发病因素作用下,机体出现超强的免疫反应,导致肝细胞大片、亚大片坏死或凋亡<sup>[7]</sup>。同时肝细胞再生障碍是SH患者病情持续危重,甚至出现死亡的主要原因,而肝组织持续免疫损伤是导致再生肝细胞再次坏死的决定因素<sup>[8]</sup>,因此,抑制机体持续免疫损伤是治疗SH的重点,临床上曾有应用糖皮质激素治疗SH的成功报道<sup>[9]</sup>。

由于MIG立体结构的特性,决定了其无论在稳定肝细胞膜,清除自由基、减轻肝组织炎症、坏死方面,还是在促进肝细胞再生,促进肝内胆管胆汁排泄,预防长期黄疸所致的肝毒性,均强于以往任

何甘草酸制剂<sup>[10]</sup>。同时MIG的主要成分通过抑制细胞内的磷酸脂酶的活性和(或)与皮质激素受体结合而表现出糖皮质激素样作用,可以有效抑制机体超强免疫反应而发挥正性治疗作用<sup>[11]</sup>,完全符合SH复杂的发病机制。

MIG有效成分作用于皮质激素受体,出现糖皮质激素样作用的同时,也出现了盐皮质激素样作用,即肾远曲小管泌钾量增加,出现低钾、钠水潴留等假性醛固酮症<sup>[12]</sup>。另有文献报道,应用MIG可导致PT延长<sup>[5]</sup>,机理是甘草酸制剂是一种植物源性凝血酶抑制剂,在体内具有抗血栓的功能。

尽管大量文献证实了MIG的安全性<sup>[3,5]</sup>,但假性醛固酮症和PT延长仍构成了临床MIG治疗SH的潜在隐患。PT在SH患者中具有重要检测价值,不仅是临床诊断、评估病情的核心指标,也是决定患者预后和临床选择治疗方案的可靠指标<sup>[6,13]</sup>。本组结果显示,临床应用MIG 4周后患者均未出现高血压和PT延长,与文献应用MIG治疗肝硬化报道<sup>[3,4]</sup>一致。

有研究显示,甘草酸制剂出现假性醛固酮症,主要与其不同立体异构体的含量相关<sup>[14,15]</sup>。资料表明甘草酸制剂含18- $\alpha$ 和18- $\beta$ 两种立体异构体。18- $\beta$ 在体内代谢缓慢,更容易蓄积于肾脏,出现水钠潴留的假性醛固酮症<sup>[14]</sup>。MIG是一种新一代高纯度18- $\alpha$ 异构体甘草酸<sup>[3,15]</sup>,代谢快,含18- $\beta$ 异构体少,故其假性醛固酮症发生率也较低。87例患者治疗期间,出现下肢水肿者为5.7%,低钾血症发生率为4.6%,给予对症治疗后,均未影响临床治疗,说明MIG治疗SH较为安全。

此外表1显示,治疗2周后,患者PT与治疗前比较,差异存在统计学意义( $P < 0.05$ )。分析治疗期间曾出现13例PT延长患者,均出现了不同程度的并发症,病情加重,黄疸加深,初步推测其与病情变化相关,提示应用MIG治疗SH,对PT的影响欠明显。

表1 87例SH患者治疗前后电解质和PT的变化 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

| 项目            | 治疗前             | 治疗后             |                 |                 |                 |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|               |                 | 1周              | 2周              | 3周              | 4周              |
| $\text{Na}^+$ | 138.6 $\pm$ 4.3 | 137.5 $\pm$ 3.5 | 136.6 $\pm$ 2.7 | 140.5 $\pm$ 5.1 | 139.5 $\pm$ 4.7 |
| $\text{K}^+$  | 3.9 $\pm$ 0.7   | 4.1 $\pm$ 0.9   | 3.8 $\pm$ 0.4   | 3.8 $\pm$ 0.3   | 3.9 $\pm$ 0.6   |
| $\text{Cl}^-$ | 105.3 $\pm$ 6.2 | 107.8 $\pm$ 7.0 | 109.1 $\pm$ 9.3 | 107.8 $\pm$ 6.9 | 110.1 $\pm$ 9.7 |
| PT            | 30.1 $\pm$ 11.6 | 25.3 $\pm$ 8.7  | 22.8 $\pm$ 7.3  | 19.4 $\pm$ 6.9  | 18.2 $\pm$ 5.9  |

注:治疗1周与治疗前相比: $\text{Na}^+$ :  $t = 0.096$ ,  $P = 0.925$ ;  $\text{K}^+$ :  $t = 0.520$ ,  $P = 0.611$ ;  $\text{Cl}^-$ :  $t = 1.318$ ,  $P = 0.212$ ; PT:  $t = 1.392$ ,  $P = 0.105$ 。治疗2周与治疗前相比: $\text{Na}^+$ :  $t = 0.104$ ,  $P = 0.872$ ;  $\text{K}^+$ :  $t = 0.688$ ,  $P = 0.762$ ;  $\text{Cl}^-$ :  $t = 1.021$ ,  $P = 0.360$ ; PT:  $t = 1.428$ ,  $P = 0.082$ 。治疗3周与治疗前相比: $\text{Na}^+$ :  $t = 0.112$ ,  $P = 0.853$ ;  $\text{K}^+$ :  $t = 0.621$ ,  $P = 0.754$ ;  $\text{Cl}^-$ :  $t = 1.192$ ,  $P = 0.296$ ; PT:  $t = 2.082$ ,  $P = 0.031$ 。治疗4周与治疗前相比: $\text{Na}^+$ :  $t = 0.921$ ,  $P = 0.908$ ;  $\text{K}^+$ :  $t = 0.604$ ,  $P = 0.688$ ;  $\text{Cl}^-$ :  $t = 1.429$ ,  $P = 0.168$ ; PT:  $t = 2.216$ ,  $P = 0.018$ 。

## 参考文献

- [1] 王柏芳, 王颖, 王炳元, 等. 异甘草酸镁治疗失代偿期肝硬化的安全性研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 13-17.
- [2] 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.
- [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] 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, 7: 4200-4204.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组, 中华医学会感染病学分会肝功能衰竭与人工肝学组. 肝功能衰竭诊疗指南(2012年版)[J]. 中华传染病杂志, 2013, 31: 129-137.
- [7] 王宇明, 于乐成. 乙型肝炎病毒相关肝衰竭的进展: 发病机制和治疗[J]. 肝脏, 2008, 13: 60.
- [8] 林世德, 罗亚文, 苏毅, 等. 重型肝炎研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12: 73-75.
- [9] 徐江海, 翁俊华. 糖皮质激素治疗早期慢性重型乙型肝炎临床观察[J]. 中国社区医师, 2013, 15: 78-79.
- [10] 胡健, 李小安, 夏前明, 等. 异甘草酸镁注射液治疗慢性乙型肝炎的疗效[J]. 西部医学, 2009, 21: 636-637.
- [11] 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/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2013, 5: 37-41.
- [12] 罗小媛, 褚燕琦. 复方甘草酸苷注射液致低钾血症1例[J]. 医药导报, 2011, 30: 125-126.
- [13] 贾绮宾, 李笠, 阴英, 等. 前白蛋白、总胆汁酸、凝血酶原活动度及胆固醇检测对肝功能分期及判断预后的临床意义[J]. 北京医学, 2009, 31: 16-19.
- [14] 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, 2013, 63: 620-624.
- [15] 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, 25: 203-205.

收稿日期: 2014-12-08

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志(电子版)》为卫生部主管、人民卫生出版社有限公司主办、北京亚太肝病诊疗技术联盟承办的国家级医学科技期刊。为了保护作者和杂志的合法权益, 避免引起著作权纠纷, 根据《中华人民共和国著作权法》和相关法律法规, 遵照中华医学会相关规定, 在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 请见 <http://zggbzz.j-ditan.com/Articles/Show.aspx?Mid=1012101108558051257&ID=2248> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定, 本刊可对来稿做文字修改、删节。凡有涉及原意的修改, 则提请作者考虑。修改稿逾期2个月不寄回者, 视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登, 由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 专有使用权即归人民卫生出版社所有; 人民卫生出版社有权以电子期刊、光盘版等其他方式出版刊登该论文, 未经人民卫生出版社同意, 该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部