

异甘草酸镁治疗重型肝炎肝衰竭疗效的Meta分析

毛海鹰¹, 滕华安², 廖礼艳¹, 黄丽娜¹, 陈洁¹ (1. 四川省宜宾市第三人民医院 肝病感染病科, 四川 宜宾 644000; 2. 四川省宜宾市第三人民医院 肝胆外科, 四川 宜宾 644000)

摘要: 目的 系统评价异甘草酸镁治疗重型肝炎肝衰竭的疗效和安全性。方法 检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库和CNKI等数据库从1990年1月至2016年7月公开发表的文献。纳入异甘草酸镁与其他甘草酸制剂治疗重型肝炎肝衰竭的随机对照研究。由2名研究者独立筛查文献、提取资料并进行质量评价, 采用RevMan 5.2软件进行Meta分析。结果 经筛选共纳入6项随机对照试验, 合计565例患者。Meta分析结果显示: 试验组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)、凝血酶原时间(PT)及不良反应发生率均显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 异甘草酸镁可显著降低重型肝炎肝衰竭患者的ALT、TBil及PT水平, 不良反应的发生率显著低于其他甘草酸制剂。

关键词: 异甘草酸镁; 肝功能衰竭; Meta分析

Efficacy of magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of severe hepatitis patients with liver failure: a meta-analysis

MAO Hai-ying¹, TENG Hua-an², LIAO Li-yan¹, HUANG Li-na¹, CHEN Jie¹ (1. Department of Hepatology and Infectious Diseases, the Third People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan Province, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Third People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan Province, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of severe hepatitis patients with liver failure. **Methods** The relevant randomized controlled trials were searched throughout PubMed, Cochrane Library, Embase, WanFang database, Chinese VIP database, CBMdisc database and CNKI database from January 1990 to July 2016. Trials comparing the efficacy of magnesium isoglycyrrhizinate versus other glycyrrhizin in severe hepatitis patients with liver failure were included. The methodological quality and data extraction of included trials were completed by two independent investigators. Meta-analysis was performed with Review Manager Software 5.2. **Results** Six eligible trials including 565 patients were included and assessed. According to the results of meta-analysis, magnesium isoglycyrrhizinate was remarkably more effective than other glycyrrhizin in terms of alanine transaminase (ALT), total bilirubin (TBil), prothrombin time (PT) and the incidence rate of adverse reaction ($P < 0.05$). **Conclusions** Magnesium isoglycyrrhizinate is more effective and safe in decreasing the levels of ALT, TBil, PT and the incidence rate of adverse reaction in patients with severe hepatitis liver failure.

Key words: Magnesium isoglycyrrhizinate; Liver failure; Meta-analysis

肝衰竭是由多种因素引起的肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血功能低下、黄疸和肝性脑病等为主要表现的临床综合征, 病死率极高^[1]。肝衰竭至今尚无特

效的治疗方法, 目前还是以内科综合治疗和病因治疗为主^[2]。研究表明, 甘草酸制剂可通过其抗炎保肝作用降低肝衰竭患者的病死率^[3]。异甘草酸镁作为第4代甘草酸制剂, 为单一的甘草酸反式旋光异构体18- α 异构体, 较以往的甘草酸制剂抗炎活性更强、亲脂性更好^[4], 临床上已广泛用于各种肝病的治疗。近年来有关异甘草酸镁治疗重型肝炎肝衰竭

的报道越来越多,因此本文应用Meta分析评价其疗效和安全性,以期为指导临床规范化治疗重型肝炎肝衰竭提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库和CNKI等数据库从1990年1月至2016年7月公开发表的文献,并根据所有纳入文献的参考文献进行了追溯。检索词包括“异甘草酸镁(天晴甘美)、重型肝炎、肝衰竭、magnesium isoglycyrrhizinate、severe hepatitis和liver failure”等。

1.2 文献的纳入与排除

1.2.1 纳入标准 ①研究对象:重型肝炎肝衰竭患者;②干预措施:试验组采用异甘草酸镁联合内科综合治疗,对照组采用其他甘草酸制剂联合内科综合治疗;内科综合治疗是指给予营养支持、保肝、促进肝细胞生长及防治并发症等治疗;③文献类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);④试验组与对照组在性别、年龄和病情等方面差异无统计学意义。

1.2.2 排除标准 ①描述性研究;②患者伴有严重免疫系统疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病或明确精神病史;③实施了外科手术或肝移植者;④研究设计中重型肝炎肝衰竭患者的疗效评价指标与指南^[2]所推荐的不一致、文献中对于研究对象的基线情况描述不清等。

1.3 疗效判定指标 本研究的疗效判定指标包括:①丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT);②总胆红素(total bilirubin, TBil);③凝血酶原时间(prothrombin time, PT);④不良反应。

1.4 质量评价 由2名研究者独立筛查相关文献,提取纳入文献中的相关信息,并对其进行文献质量评

价,如遇到意见不一致则通过共同讨论后再决定。质量评价采用Jadad评分标准^[5],主要指标为:①随机分组情况;②是否实施盲法;③是否描述退出或失访人数及原因。

1.5 资料提取 包括纳入文献的标题、第一作者、发表时间、期刊名称、研究对象的基本资料、干预措施及疗效判定指标等,并尽可能将疗效判断指标的结果转换为意向性治疗分析数据。

1.6 统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行Meta分析。首先检验纳入文献是否存在异质性:若 $P \geq 0.1$,提示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行合并分析;反之,则采用随机效应模型。计量资料采用均数差(mean difference, MD)和95%可信区间(confidence interval, CI)作为系统评价指标,计数资料则选择比值比(odds ratio, OR)和95% CI作为系统评价指标,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 初步检索得到相关文献39篇,进一步阅读摘要和全文,排除动物实验、非随机对照试验、对照组未使用甘草酸制剂等文献后,最终纳入6篇^[6-11],共包括565例重型肝炎肝衰竭患者(试验组289例,对照组276例)。纳入文献的基本情况和质量评价结果见表1。

2.2 异甘草酸镁对重型肝炎肝衰竭患者ALT的影响 共6篇文献^[6-11]报道了ALT的情况,进行异质性检验后($I^2 = 91\%$, $P < 0.00001$)采用随机效应模型进行合并,Meta分析结果显示:异甘草酸镁可显著降低重型肝炎肝衰竭患者的ALT水平[MD = -62.40, 95%CI (-83.95, -40.85), $P < 0.00001$].按对照组甘草酸制剂的种类进行亚组分析,异质性检验后($I^2 = 88\%$, $P = 0.0003$; $I^2 = 82\%$, $P = 0.004$)采用随机效应模型进行合

表1 纳入文献的基本情况和质量评价

| 文献 | 例数 | | 男/女 (例) | 年龄* (岁) | 治疗方案 | | 疗程 (周) | Jadad 评分 (分) |
|-----------------------------|-----|-----|------------|------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------|--------------------|
| | 试验组 | 对照组 | | | 试验组 | 对照组 | | |
| 殷萍萍 2009 ^[6] | 30 | 30 | 53/7 | 试验组: 49.6 ± 9.6 对照组: 52.6 ± 8.9 | 异甘草酸镁200 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 复方甘草酸苷120 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 2 | 3 |
| 聂燕 2014 ^[7] | 83 | 66 | 101/48 | 23 ~ 68 | 异甘草酸镁150 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 复方甘草酸苷160 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 4 | 3 |
| 赵艳娟 2010 ^[8] | 50 | 50 | 79/21 | 38 ~ 57 | 异甘草酸镁150 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 复方甘草酸苷120 mg静脉滴注, 1次/天 + 综合治疗 | 4 | 3 |
| 张扬立 2012 ^[9] | 40 | 40 | 62/18 | 23 ~ 61 | 异甘草酸镁150 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 甘草酸二铵150 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 4 | 3 |
| 杨向东 2010 ^[10] | 26 | 30 | 40/16 | 16 ~ 74 | 异甘草酸镁100 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 甘草酸二铵150 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 4 | 3 |
| 邢凌霄 2011 ^[11] | 60 | 60 | 97/23 | 22 ~ 75 | 异甘草酸镁150 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 甘草酸二铵150 mg静脉滴注, 1次/天 + 内科综合治疗 | 4 | 2 |

注: * 指文献“殷萍萍 2009^[6]”中年龄以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 其余文献以最小值~最大值形式表示

并, 各亚组Meta分析的结果与总体一致[$MD = -39.88$, 95% $CI (-60.88, -18.88)$, $P = 0.0002$; $MD = -89.26$, 95% $CI (-124.86, -53.65)$, $P < 0.00001$], 见图1。

2.3 异甘草酸镁对重型肝炎肝衰竭患者TBil的影响 共6篇文献^[6-11]报道了TBil的情况, 异质性检验后 ($I^2 = 61\%$, $P = 0.02$), 采用随机效应模型进行合并, Meta分析的结果显示: 异甘草酸镁可显著降低重型肝炎肝衰竭患者的TBil水平[$MD = -32.02$, 95% $CI (-38.99, -25.05)$, $P < 0.00001$], 按对照组甘草酸制剂的种类进行亚组分析, 异质性检验后 ($I^2 = 69\%$, $P = 0.04$; $I^2 = 60\%$, $P = 0.08$), 采用随机效应模型进行合并, 各亚组Meta分析的结果与总体一致[$MD = -29.01$, 95% $CI (-36.78, -21.23)$, $P < 0.00001$; $MD = -41.06$, 95% $CI (-58.12, -24.01)$, $P < 0.00001$], 见

图2。

2.4 异甘草酸镁对重型肝炎肝衰竭患者PT的影响 共4篇文献^[6,7,9,10]报道了PT的情况, 异质性检验后 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.72$), 采用固定效应模型进行合并, Meta分析的结果显示: 异甘草酸镁可显著降低重型肝炎肝衰竭患者的PT水平[$MD = -4.27$, 95% $CI (-5.59, -2.95)$, $P < 0.00001$], 按对照组甘草酸制剂的种类进行亚组分析, 异质性检验 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.78$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.49$) 后, 采用固定效应模型进行合并, 各亚组Meta分析的结果与总体一致[$MD = -3.73$, 95% $CI (-5.52, -1.94)$, $P < 0.0001$; $MD = -4.92$, 95% $CI (-6.88, -2.97)$, $P < 0.00001$], 见图3。

2.5 试验组与对照组不良反应的比较 共3篇文献^[7,9,10]报道了不良反应, 异质性检验后 ($I^2 = 0\%$, $P =$

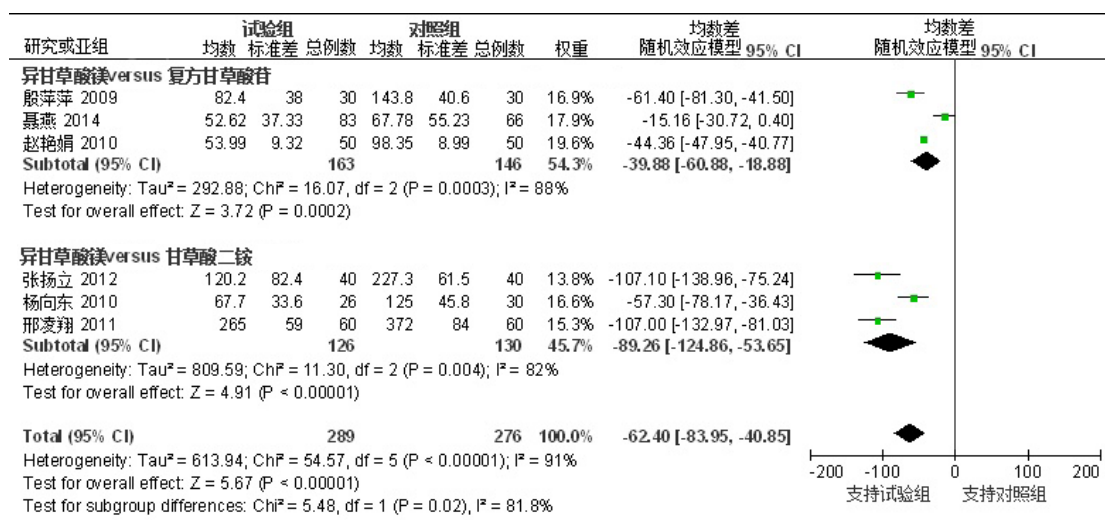


图1 试验组与对照组 ALT 的 Meta 分析

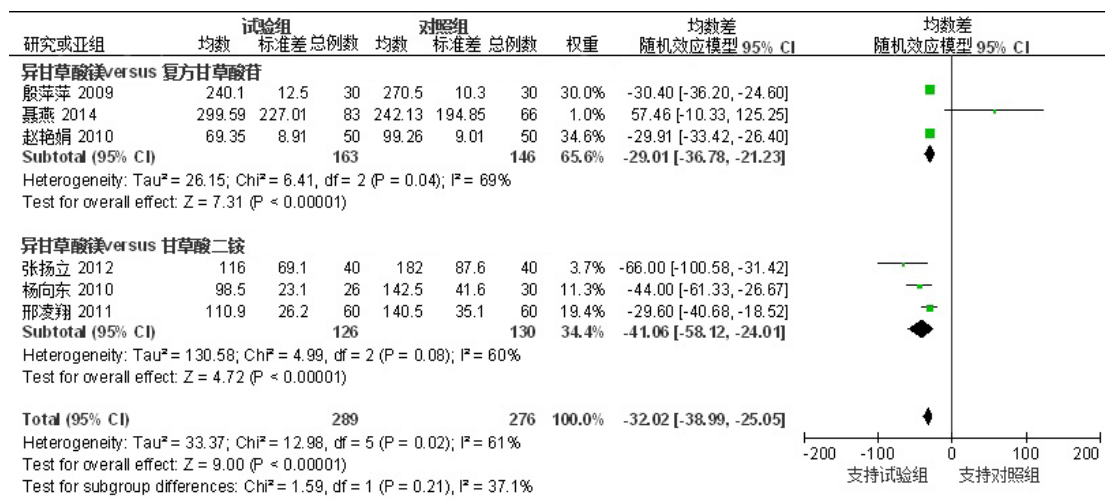


图2 试验组与对照组 TBil 的 Meta 分析

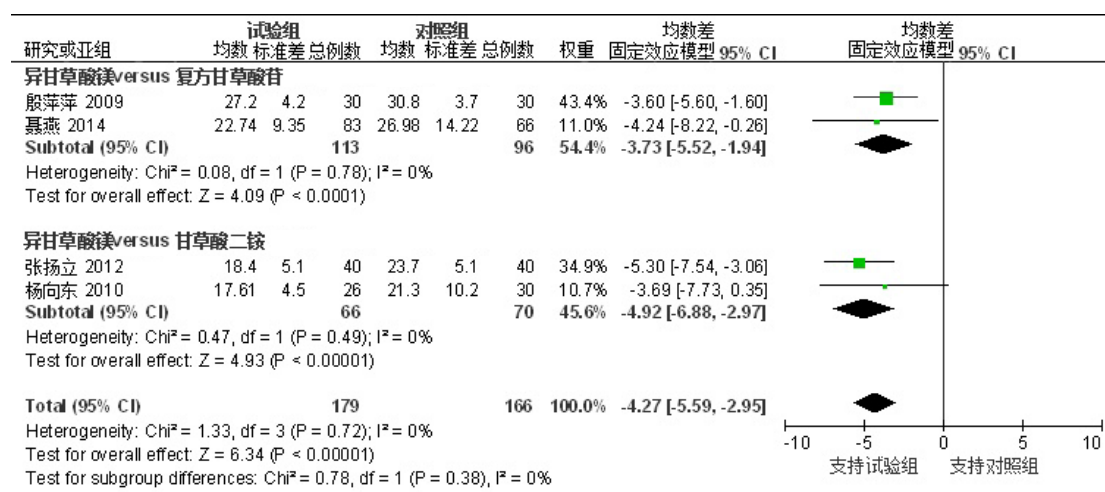


图3 试验组与对照组PT的Meta分析

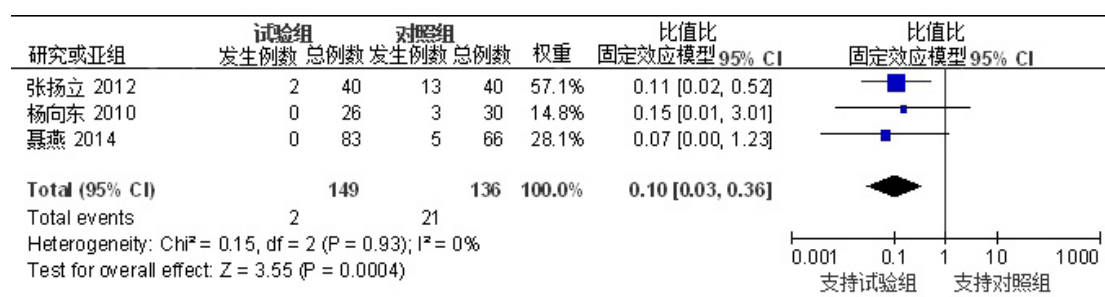


图4 试验组与对照组不良反应的Meta分析

0.93), 采用固定效应模型进行合并分析, Meta分析结果显示: 异甘草酸镁治疗重型肝炎肝衰竭患者不良反应的发生率显著低于其他甘草酸制剂 [$OR = 0.10$, $95\%CI (0.03, 0.36)$], $P = 0.0004$ 。

2.6 敏感性分析 对各疗效判定指标分别采用不同效应模型进行分析, 两次结论均相同; 对质量评价较差、明显偏离真值、权重过大或过小的研究予以剔除后再次进行荟萃分析, 结论较前无变化, 说明本Meta分析的稳定性较好。

3 讨论

引起重型肝炎肝衰竭的原因较多且发病机制也不完全相同, 但其基本的病理生理基础为强烈的免疫应答、炎症反应及内毒素等导致肝脏缺血缺氧, 进而引起肝细胞大量坏死^[12-14]。药理实验证明, 甘草酸制剂可通过抑制多种炎性因子来减轻肝脏炎症, 改善肝细胞功能, 同时其还具备抗氧化、抗细胞凋亡以及调节免疫等作用^[15-18]。正是由于甘草酸类制剂具有这种类激素样的非特异性抗炎保肝作用, 且无因其导致的病毒复制活跃、感染、血糖升高及出血等使病情进一步加重的不良反应, 临床上

已将其应用于肝衰竭的治疗。多项临床研究^[19-22]表明, 甘草酸制剂可改善重型肝炎肝衰竭患者的肝功能, 降低病死率。因此, 我国专家推荐肝衰竭患者在病因治疗及综合支持治疗的基础上可加用甘草酸制剂 (B1)^[3]。

异甘草酸镁作为第4代甘草酸制剂, 其预防和治疗各种病因所致的肝损伤或肝功能异常有较好的疗效, 能够快速改善肝功能, 降低肝纤维化指标, 且未发现以往甘草酸制剂常见的水钠潴留等不良反应^[23]。刘莹等^[4]研究发现, 单用异甘草酸镁治疗慢性乙型重型肝炎可达到与联合激素治疗同样的疗效, 但可避免激素的相关不良反应。此外, 据文献报道异甘草酸镁治疗失代偿期肝硬化及重型肝炎具有良好的安全性^[24,25]。因此, 理论上异甘草酸镁治疗重型肝炎肝衰竭的疗效和安全性优于其他甘草酸制剂。本研究结果表明, 异甘草酸镁组患者的ALT、TBil及PT水平降低, 肝功能得到显著改善, 不良反应的发生率也显著低于其他甘草酸制剂组。

本研究存在纳入文献的局限性: 有些试验对具体的随机分组情况、盲法、退出或失访情况描述不清, 使Jadad评分偏低, 影响其质量。系统评价的

局限性:①本研究只检索了英文和中文2种语种,纳入的均为国内的RCT,缺乏国外的研究资料,因此本Meta分析结果应该更适用于中国人。②本研究所纳入试验的异甘草酸镁组与其他甘草酸制剂组在性别、年龄和病情等方面的差异无统计学意义,但各试验间的基线情况、甘草酸制剂的种类、使用量和疗程等方面却并不完全相同,导致在对ALT和TBil进行Meta分析时出现了统计学异质性,尽管已按对照组甘草酸制剂的种类进行亚组分析,并且采用随机效应模型进行合并,但仍可能对结论存在一定影响。③肝衰竭的主要疗效指标是生存率^[2],但本研究所纳入的试验可能因样本量较少、观察时间偏短等因素的影响,仅报道了肝功能改善的情况,未统计生存率或因其无统计学差异而未进行报道。

综上,异甘草酸镁可显著降低重型肝炎肝衰竭患者的ALT、TBil及PT水平,不良反应发生率显著低于其他甘草酸制剂。但由于本研究存在纳入文献和系统评价方面的不足,以上结论还需更多大样本、多中心、高质量的RCT来验证,同时还应严格按我国《肝衰竭诊治指南》的疗效判断指标进行试验设计。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝治疗肝衰竭指南(2016年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2016,9(2):97-103.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(3):177-183.
- [3] 甘草酸制剂肝病临床应用专家委员会. 甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(1):1-9.
- [4] 刘莹,李展翼,胡成,等. 单用异甘草酸镁与联合激素治疗慢性乙型肝炎的疗效对比[J]. 热带医学杂志,2013,13(9):1092-1094.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. Control Clin Trials,1996,17:1-12.
- [6] 殷萍萍,曹辉. 异甘草酸镁在重型肝炎治疗中的应用[J]. 江苏医药,2009,35(12):1503.
- [7] 聂燕. 异甘草酸镁注射液治疗重症肝炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2014,29(1):55-58.
- [8] 赵艳娟,杨梓梅. 异甘草酸镁治疗慢性重型乙型肝炎的临床疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志,2010,26(5):524-526.
- [9] 张扬立,张炯善,梁小文,等. 异甘草酸镁与甘草酸二胺治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2012,31(7):54-55.
- [10] 杨向东,杨冬爱. 异甘草酸镁治疗重型肝炎近期疗效观察[J]. 实用临床医药杂志,2010,14(5):84.
- [11] 邢凌翔,程海军,王晓霖,等. 异甘草酸镁对慢性重症肝炎患者肝脏储备功能的影响[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(1):90-91,100.
- [12] 张辉艳,张绪清. 糖皮质激素阻止肝衰竭发生与发展的机制[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2016,25(5):481-484.
- [13] 聂青和. 肝衰竭综合治疗进展[J]. 实用肝病杂志,2013,16(1):17-19.
- [14] 施光峰,黄翀. 肝衰竭诊治的热点问题和应对策略[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(9):1392-1395.
- [15] 中华医学会感染病学分会,肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志,2014,7(1):4-12.
- [16] Raphael TJ, Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids glycyrrhizic acid, ursolic acid, oleanolic acid and nomilin on the immune system[J]. Phytomedicine,2003,10(6-7):483-489.
- [17] Wang CY, Kao TC, Lo WH, et al. Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetinic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF- κ B through PI3K p110 δ and p110 γ inhibitions[J]. J Agric Food Chem,2011,59(14):7726-7733.
- [18] Kuroda N, Inoue K, Ikeda T. Apoptotic response through a high mobility box 1 protein-dependent mechanism in LPS/GalN-induced mouse liver failure and glycyrrhizin-mediated inhibition[J]. PLoS One,2014,9(4):e92884.
- [19] Acharya SK, Dasarthy S, Tandon A, et al. A preliminary open trial on interferon stimulator (SNMC) derived from Glycyrrhiza glabra in the treatment of subacute hepatic failure[J]. Indian J Med Res,1993,98:69-74.
- [20] 刘满聪,陈耀凯,李晖,等. 复方甘草酸苷对重型肝炎的治疗作用及机制研究[J]. 第三军医大学学报,2009,31(18):1806-1808.
- [21] 于仲青,杨宝山,王岩,等. 复方甘草酸苷对暴发性肝衰竭患者的保护作用[J]. 世界华人消化杂志,2006,14(13):1318-1322.
- [22] 毛海鹰,康涛,姚玲,等. 甘草酸类制剂治疗慢性重型乙型肝炎疗效的Meta分析[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(1):63-67.
- [23] 朱礼尧. 浅谈异甘草酸镁临床研究进展[J]. 海南医学院学报,2013,19(12):1776-1780.
- [24] 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(2):13-17.
- [25] 田翠峰,温祺. 异甘草酸镁治疗重型肝炎的临床安全性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(4):104-106.

收稿日期: 2016-08-29

毛海鹰,滕华安,廖礼艳,等. 异甘草酸镁治疗重型肝炎肝衰竭疗效的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(1):15-19.